

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 50125/041002

CAU 1614
#3
RECEIVED
MAY 15 2002
TECH CENTER 1600/2500

Certificate of Mailing: Date of Deposit: May 7, 2002

I hereby certify under 37 C.F.R. § 1.8(a) that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as **first class mail** with sufficient postage on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Colleen Coyne

Printed name of person mailing correspondence

Colleen Coyne

Signature of person mailing correspondence

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Andrea Aschenbrenner et al. Art Unit: 1614
Serial No.: 10/083,008 Examiner:
Filed: February 26, 2002 Customer No.: 21559
Title: COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PROTOZOAL
DISEASES

Assistant Commissioner For Patents
Washington, D.C. 20231

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENTS

In connection with the above-referenced application, applicants submit herewith priority documents U.S.S.N. 10/020,683 (which was filed on December 12, 2001) and DE 101 09 204.0 (which was filed on February 26, 2001). Applicants petition for any necessary extensions of time for submission of this document. In addition, if there are any charges, or any credits, please apply them to Deposit Account No. 03-2095.

Respectfully submitted,

Date: 7 May 2002

Karen L. Elbing, Ph.D.
Reg. No. 35,238

Clark & Elbing LLP
101 Federal Street
Boston, MA 02110
Telephone: 617-428-0200
Facsimile: 617-428-7045



BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



RECEIVED
MAY 15 2002
TECH CENTER 1600/2900

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 09 204.0
Anmeldetag: 26. Februar 2001
Anmelder/Inhaber: 4SC AG, Planegg/DE
Bezeichnung: Verbindungen zur Behandlung von Protozoen-
Erkrankungen
IPC: C 07 C, A 23 K, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. März 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

Verbindungen zur Behandlung von Protozoen-Erkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die zur Behandlung von durch Protozoen verursachten Erkrankungen geeignet sind, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung.

Aus der DE-A-2 334 355 sind Diphenylharnstoffderivate bekannt, die als Arzneimittel gegen Protozoen, insbesondere gegen Kokzidiose, eingesetzt werden, wobei deren Wirkung der Wirkung des weiterhin bekannten 4,4'-Dinitrodiphenylharnstoffes (Nicarbazin) überlegen sein soll. Die DE-A-2 928 485 offenbart ähnliche Harnstoffderivate, die zur Behandlung von Harnstoffwechselstörungen eingesetzt werden. Aus dem GB Patent 888,965 sind bestimmte Diamidine bekannt, die zur Behandlung von Protozoen-Erkrankungen, insbesondere von Babesien, eingesetzt werden.

Zu den durch Protozoen verursachten Erkrankungen gehören auch durch Plasmodien (Malaria-Erreger) verursachte Erkrankungen. Man geht davon aus, daß zur Zeit mehrere 100 Millionen Menschen an Malaria erkrankt sind und aller Voraussicht nach sich in den nächsten Jahren die Zahl der Malariafälle noch weiter erhöhen wird, da derzeit wirksame Methoden zur Bekämpfung der Malaria fehlen. So haben Medikamente, die bislang gegen Malaria eingesetzt wurden, ihre Wirksamkeit weitgehend verloren, da die Malaria-Erreger resistent geworden sind. Es besteht daher ein dringender Bedarf an neuen Arzneimitteln zur prophylaktischen und kurativen Behandlung der Malaria. Dabei hat sich die Entwicklung neuer Medikamente gegen Malaria als sehr schwierig erwiesen.

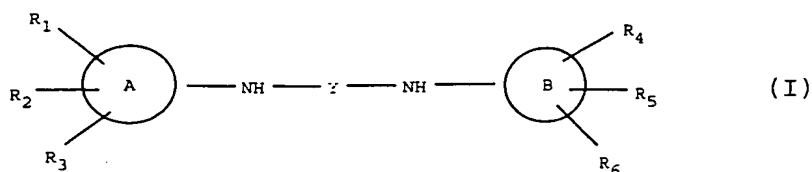
Daher bestand die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe darin, neue Verbindungen bereitzustellen, die sich zur Behandlung von durch Protozoen verursachten Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Malaria-Erkrankungen, eignen.

Überraschenderweise wurde festgestellt, daß Harnstoff-, Guanidin-, Sulfamid-, Thioharnstoff-, Oxalsäurediamid- und Diamidophosphorsäureester-Derivate, die mit zwei aromatischen Kohlenwasserstoffgruppen substituiert sind, von denen wiederum wenigstens

- 5 eine eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe als Substituenten trägt, diese Aufgabe lösen.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung in einer Ausführungsform eine Verbindung der Formel (I)

10



oder deren Säure-Additionssalze, wobei

Y C=O, SO₂, C=S, C=NH, (C=O)₂ oder PO(OAlk) mit Alk = Methyl, Ethyl oder Propyl ist;

15

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht,

20

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

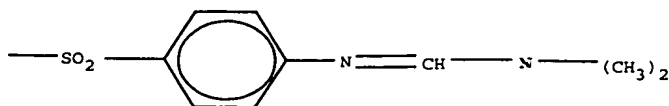
R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

25

R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

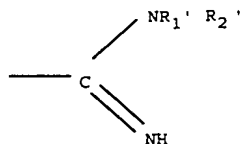
wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist; und

wobei, wenn Y gleich C=O ist, R₁ für eine basische Gruppe oder eine quartäre Ammoniumgruppe steht, ausgenommen die Gruppe



30

mit der Maßgabe, daß es sich bei den Verbindungen der Formel (I) nicht um Verbindungen handelt, bei denen Y gleich C=O ist; (A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind; R₁ und R₄ unabhängig voneinander die Gruppe



bedeuten, wobei R₁' und R₂' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;

R₂ und R₅ gleich sind und Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R₁ bzw. R₄ stehen;

und

R₃ und R₆ jeweils Wasserstoff sind.

In weiteren Ausführungsformen betrifft die Erfindung Herstellungsverfahren, medizinische Verwendungen sowie pharmazeutische Zusammensetzungen oder Arzneimittel und des weiteren Futtermittelzusätze. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen ausgeführt.

Soweit nichts anderes angegeben ist, umfassen vorliegend die Verbindungen der Formel (I) immer auch deren Säure-Additionssalze.

Vorliegend bedeutet "(A)" bzw. "(B)" das in der Formel (I) oder den weiteren untenstehenden Formeln dargestellte, eingekreiste A bzw. B.

Vorliegend bedeutet eine Alkylgruppe, soweit nichts anders angegeben ist, insbesondere eine C₁- bis C₆-Alkylgruppe, bevorzugt eine gerade oder verzweigte Kette von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- Isopropyl-, Butyl-, t-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl- oder Hexylgruppe, wobei eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe am meisten bevorzugt sind.

Vorliegend bedeutet eine Alkoxygruppe eine O-Alkylgruppe, wobei die Alkylgruppe wie vorstehend definiert ist.

Eine Alkylthiogruppe bedeutet vorliegend eine S-Alkylgruppe, wobei die Alkylgruppe wie vorstehend definiert ist.

- 5 Eine Alkylaminogruppe bedeutet vorliegend eine NH-Alkylgruppe, wobei die Alkylgruppe wie vorstehend definiert ist.

Eine Aminoalkylgruppe bedeutet vorliegend eine NH₂-Alkylgruppe, wobei die Alkylgruppe wie vorstehend definiert ist.

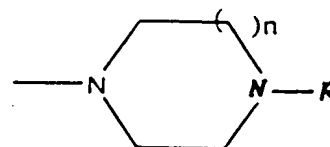
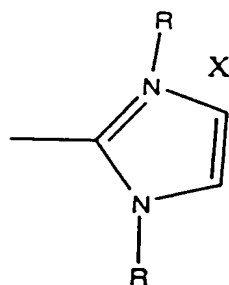
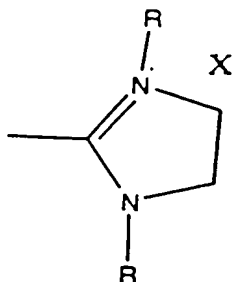
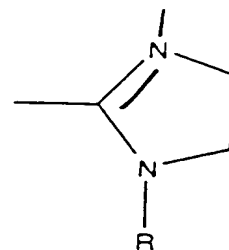
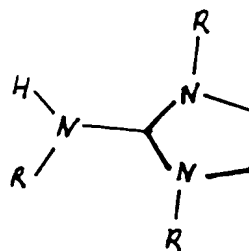
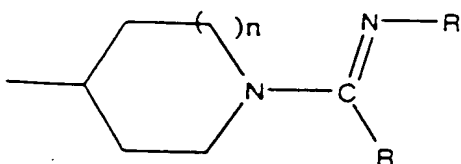
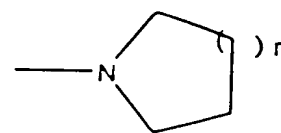
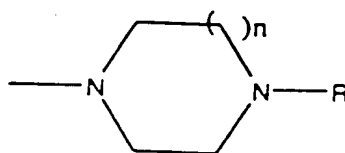
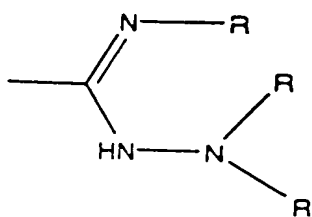
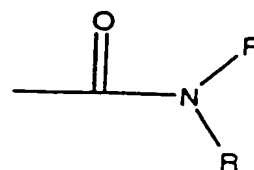
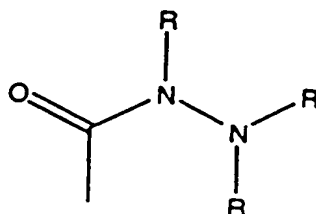
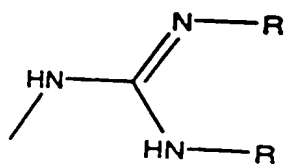
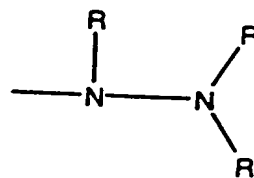
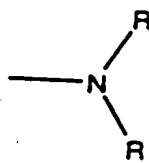
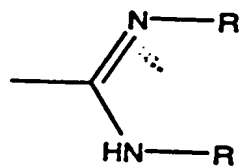
- Bei einer Halogengruppe handelt es sich vorliegend um Chlor, Brom, Fluor oder Jod, wobei
10 Brom und Chlor bevorzugt sind.

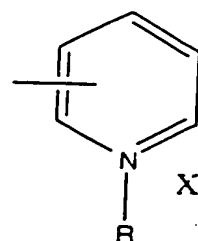
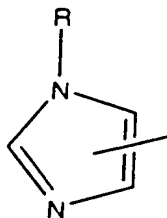
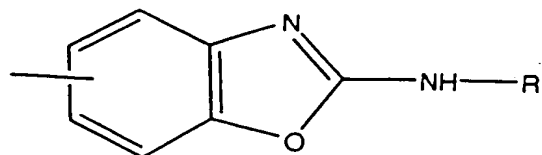
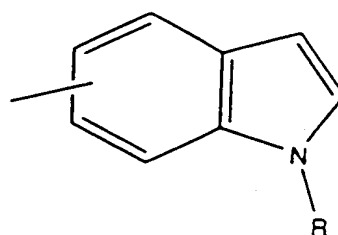
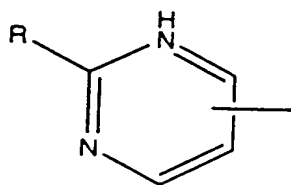
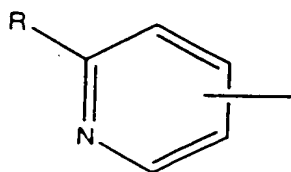
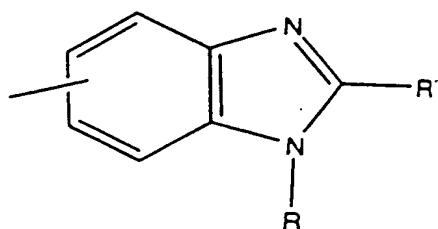
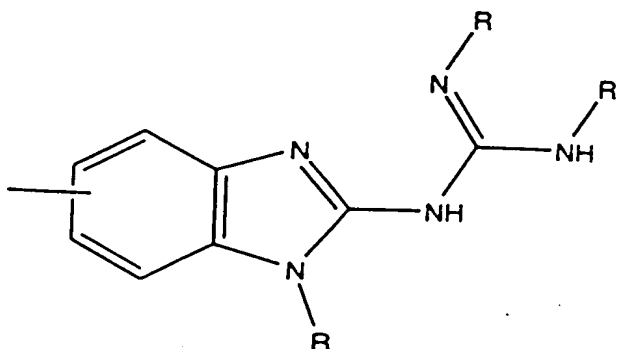
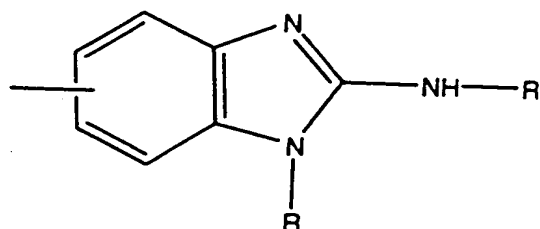
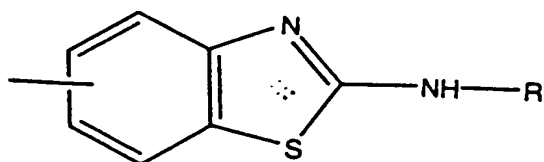
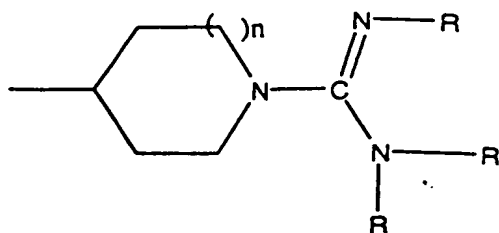
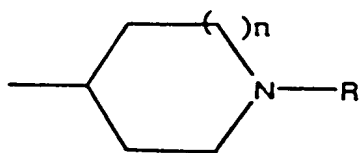
- Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) handelt es sich um disubstituierte Harnstoff-, Guanidin-, Sulfamid-, Thioharnstoff-, Oxalsäurediamid- und Diamidophosphorsäureester-Derivate. Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um die Harnstoff- oder Guanidinderivate, d.h. die Verbindungen, in denen Y
15 entweder C=O oder C=NH ist. Am meisten bevorzugt sind davon die Harnstoffderivate (Y ist C=O).

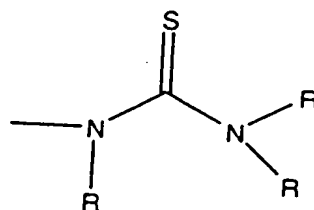
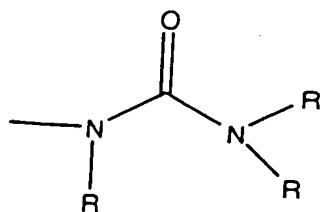
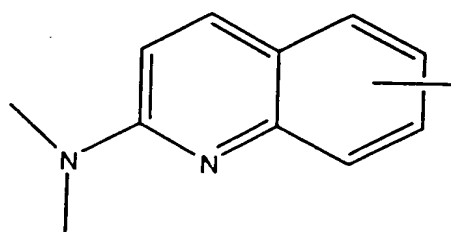
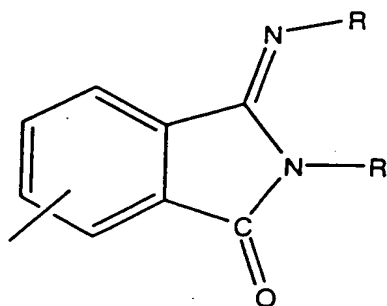
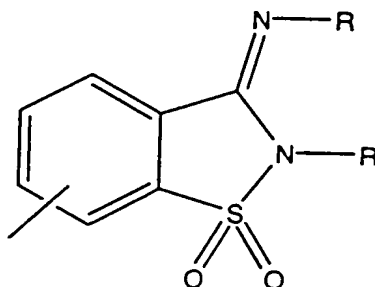
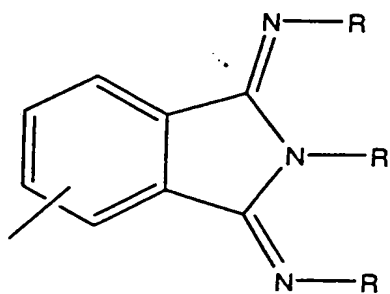
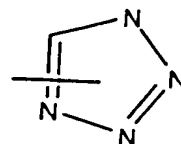
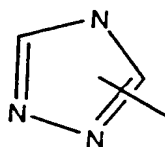
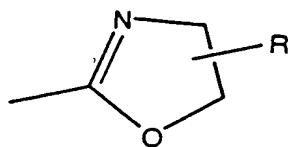
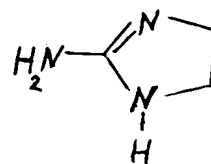
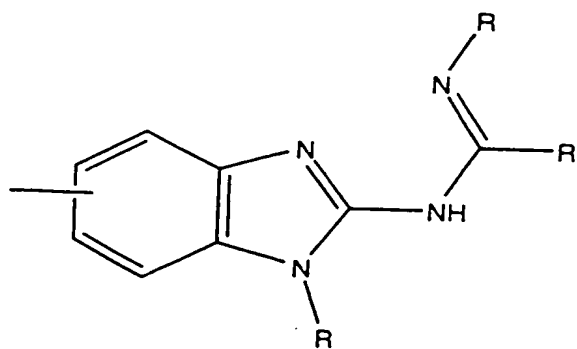
- In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei (A) und (B) unabhängig voneinander um eine aromatische mono- oder bicyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 5 bis 15 Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 5 bis 10
20 Kohlenstoffatomen, die jeweils gegebenenfalls mit 1-4 N- und/oder O- und/oder S-Heteroatomen, insbesondere mit 1 bis 3 dieser Heteroatome substituiert ist. Vorzugsweise sind (A) und (B) unabhängig voneinander ausgewählt aus einer Phenyl-, Furan-, Thiophen-, Oxazol-, Thiazol-, Isooxazol-, Isothiazol-, 1,2,3-Triazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, Pyran-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin-, Pyryzin-, Triazin-, Indolizin-, Indol-, Isoindol-, Benzofuran-, Benzothiophen-, Indazol-, Benzimidazol-, Benzthiazol-, Purin-, Chinolizin-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Phthalazin-, Chinazolin-, Naphthyridin- und Pteridin-Gruppe. Hierbei kann für (A) und (B) jede beliebige Kombination dieser Gruppen vorliegen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen wenigstens (A) oder wenigstens (B) eine Phenylgruppe ist, wobei Verbindungen, bei denen (A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe
30 sind, am meisten bevorzugt sind.

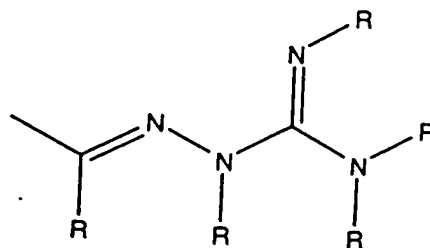
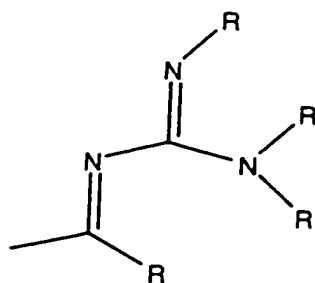
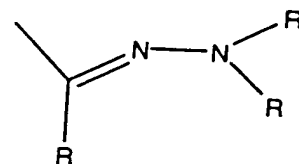
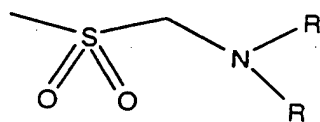
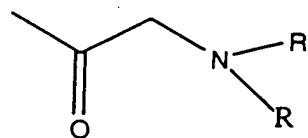
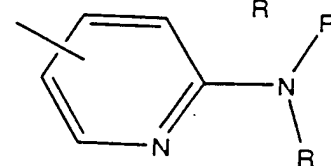
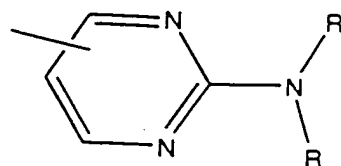
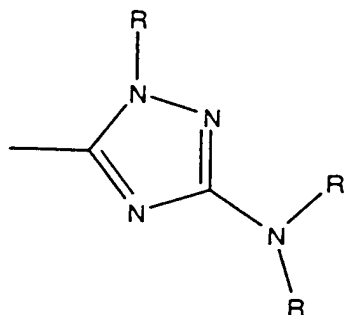
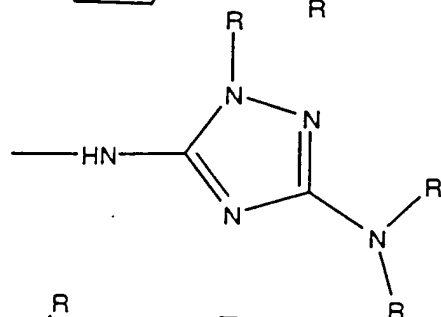
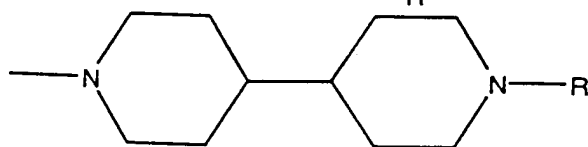
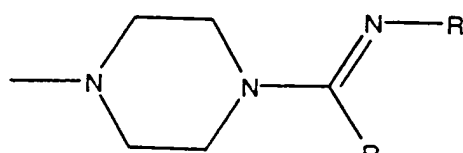
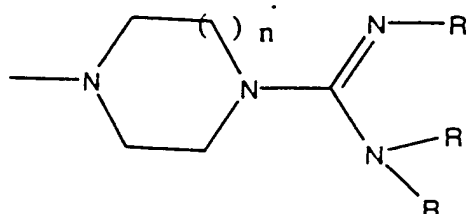
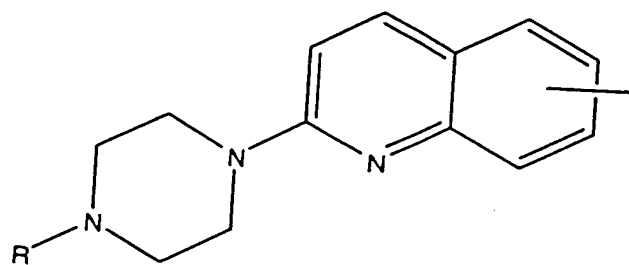
Bei der basischen Gruppe von R₁ handelt es sich um eine funktionelle Gruppe, die zur Protonierung befähigt ist oder als Protonen-Akzeptorgruppe wirken kann und nach der Protonierung eine positive Ladung trägt. Bevorzugt wird die basische Gruppe ausgewählt aus einer der im folgenden genannten Gruppen, wobei R jeweils für Wasserstoff oder eine

- 5 Alkylgruppe steht, n für 1, 2 oder 3 steht und X ein Gegenion, beispielsweise ein Halogenidion ist, das entsprechend der obigen Halogensgruppe definiert ist:







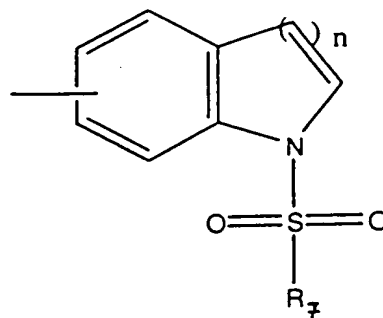
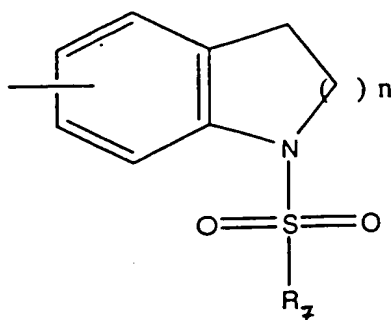


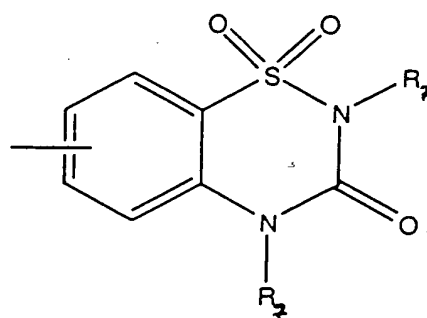
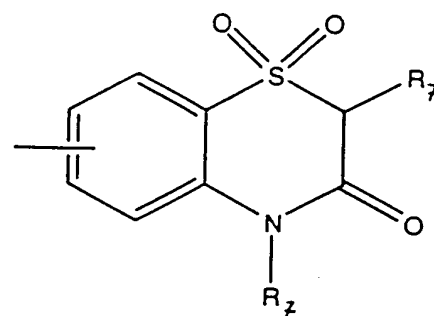
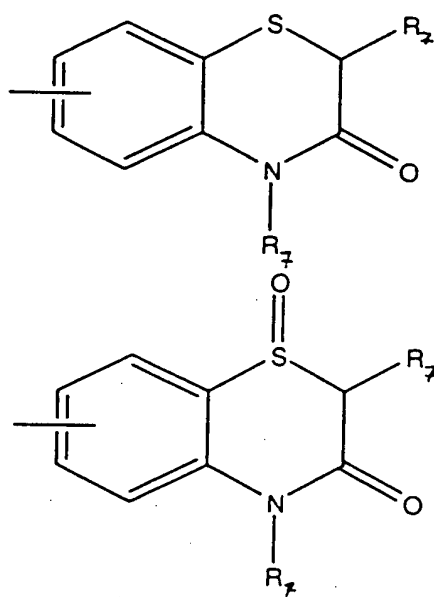
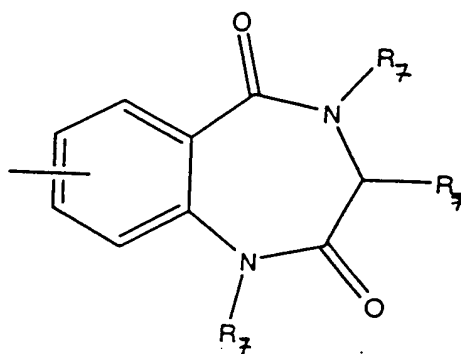
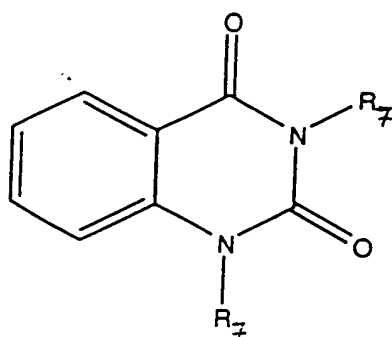
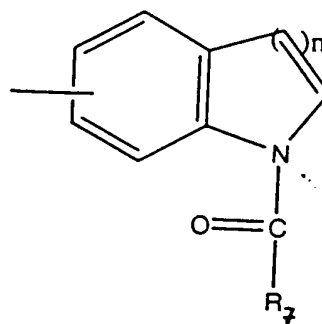
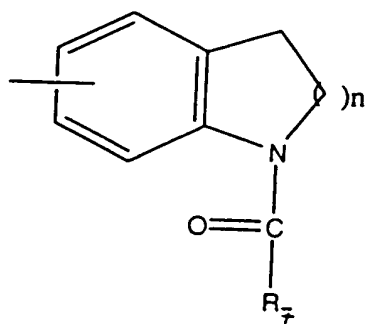
- 5 Die quartäre Ammoniumgruppe von R_1 hat die Formel NH_4^+ .

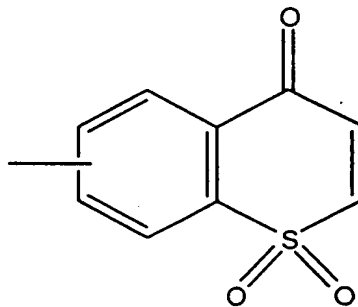
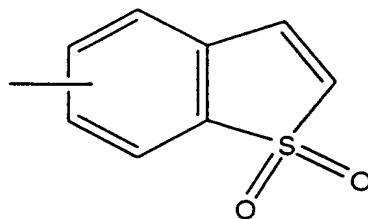
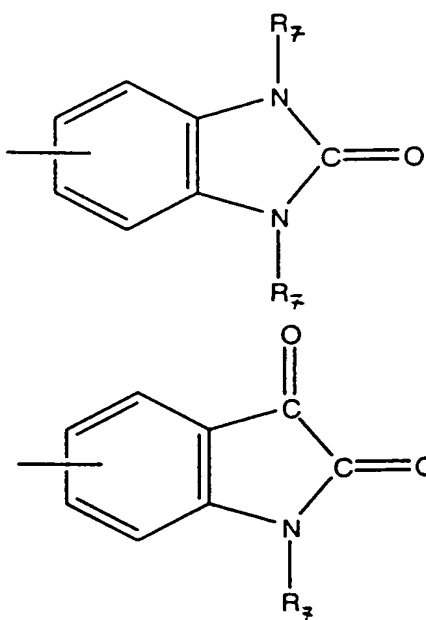
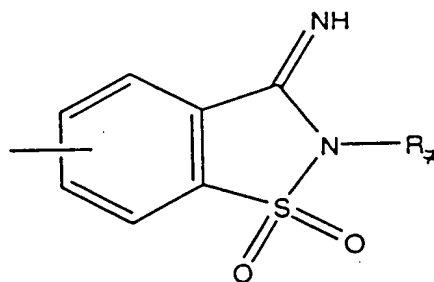
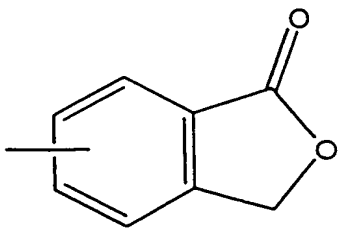
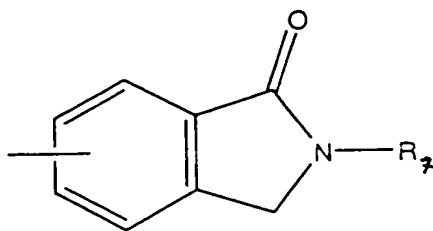
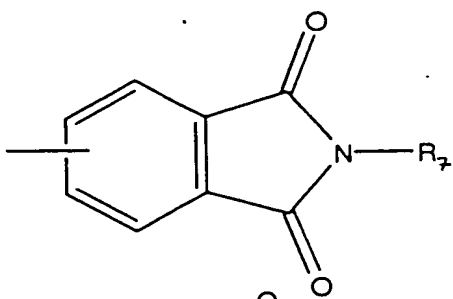
In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich bei R_1 um eine Amidin-, eine mit einer Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe substituierte Amidin-, eine cyclische Amidin-, eine an (A) und/oder (B) kondensierte Amidin-, eine in (A) und/oder (B) eingebaute Amidin-, eine Guanidin-, eine mit einer Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe substituierte Guanidin-, eine cyclische Guanidin-, eine an (A) und/oder (B) kondensierte Guanidin- oder eine in (A) und/oder (B) eingebaute Guanidin-Gruppe. Am meisten bevorzugt sind Verbindungen, bei denen R_1 eine Amidin- oder eine Guanidin-Gruppe ist.

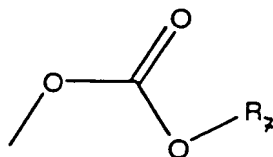
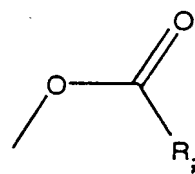
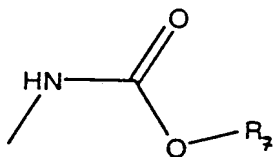
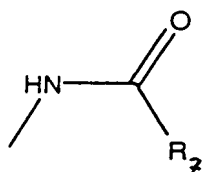
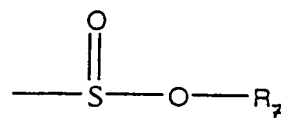
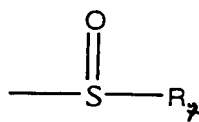
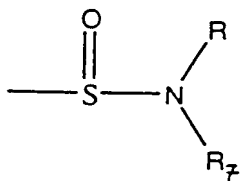
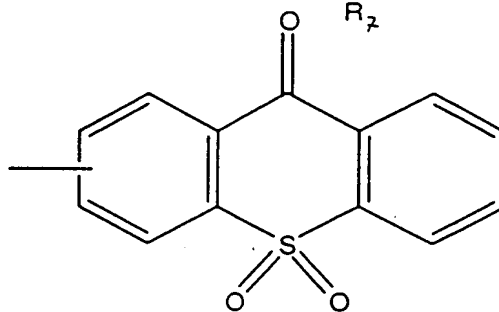
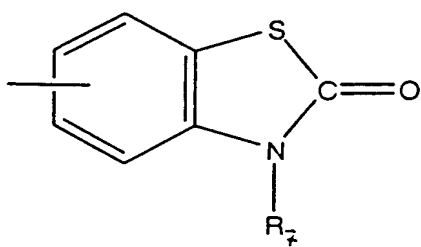
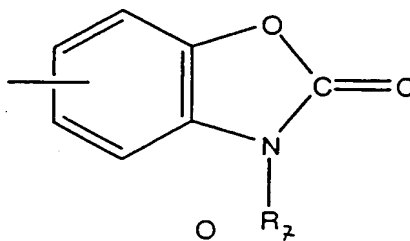
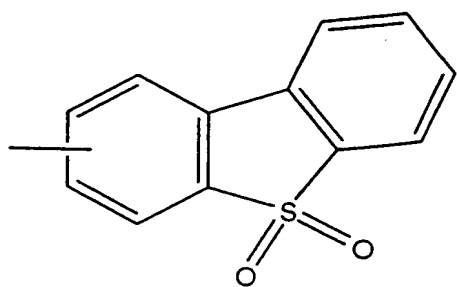
- 15 Vorliegend bedeutet eine Hydroxyalkylgruppe eine OH-Alkylgruppe, wobei die Alkylgruppe wie vorstehend definiert ist.

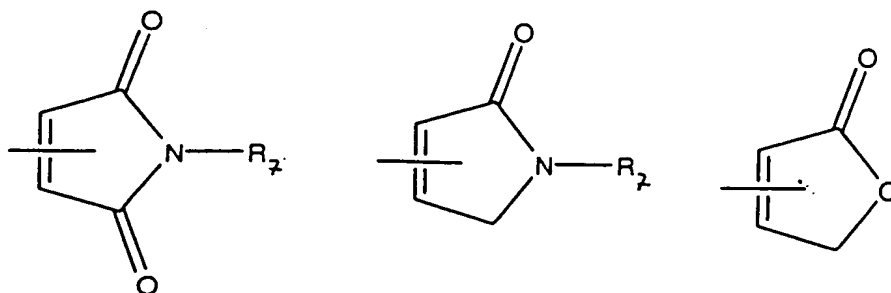
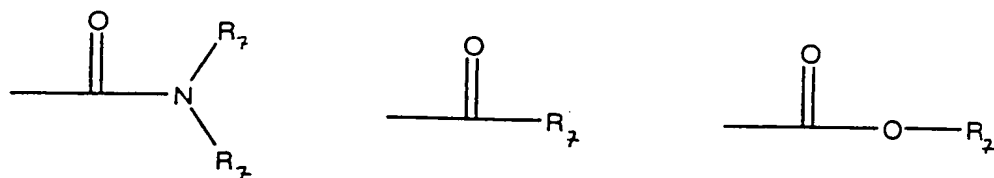
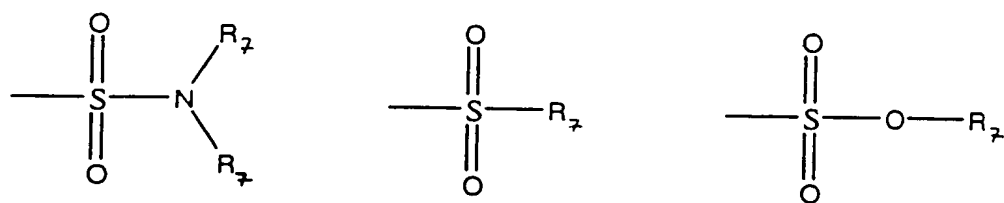
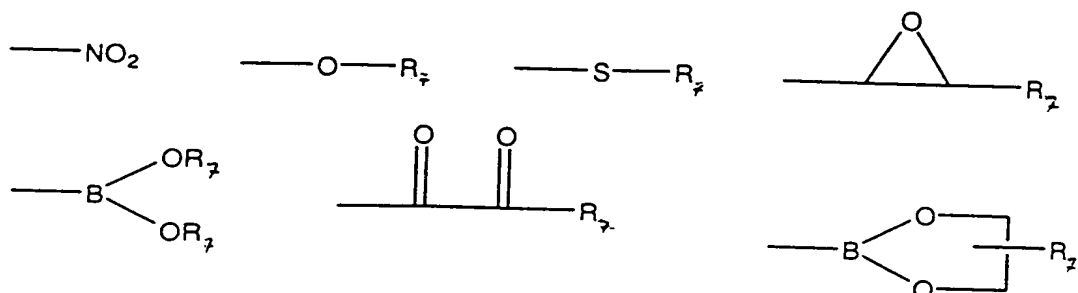
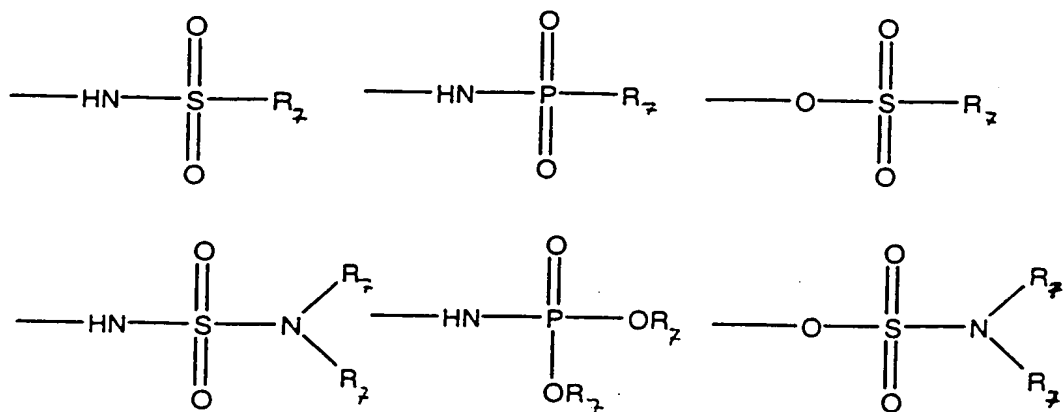
Bei der zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigten Gruppe von R_4 handelt es sich vorliegend um eine funktionelle Gruppe, die mit einem Wasserstoff-Atom, beispielsweise einem an ein elektronegatives Element (Protonendonator) kovalent gebundenen Wasserstoff-Atom, eine Wasserstoff-Brücke ausbilden kann. Beispielsweise kann die zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe ein Elektronenpaar eines (anderen) elektronegativen Atoms (Protonenakzeptor) umfassen. Bevorzugt werden die zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigten Gruppen ausgewählt aus einer Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN-Gruppe oder einer der im folgenden genannten Gruppen, wobei R_7 jeweils eine Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe, die gegebenenfalls mit einer CF_3 -, Amino-, Nitro-, Alkylamino-, OH- oder Alkoxygruppe substituiert ist, bedeutet und n für 1, 2 oder 3 steht:

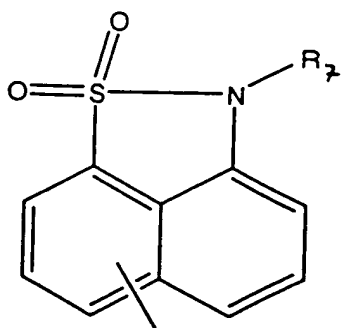
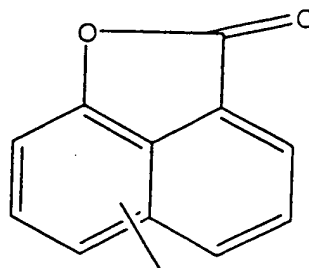
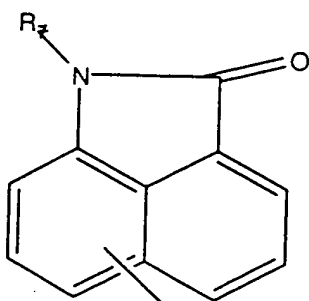
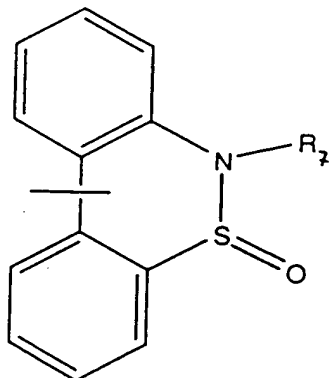
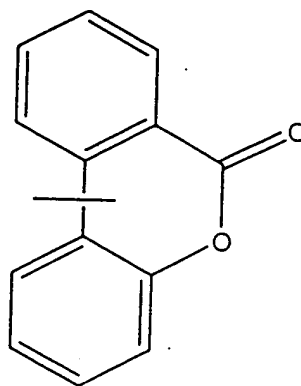
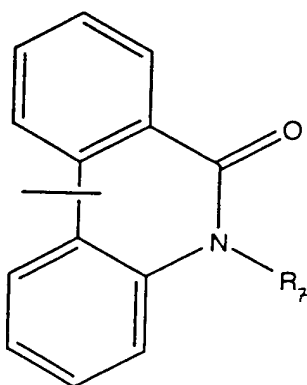
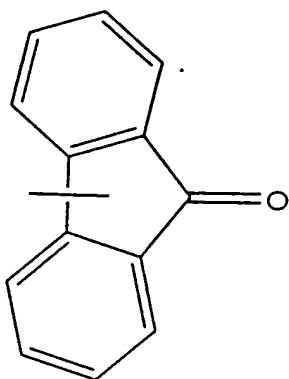
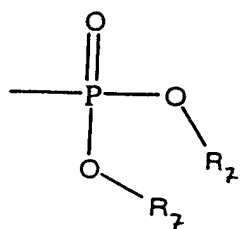
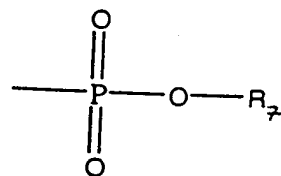
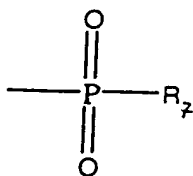
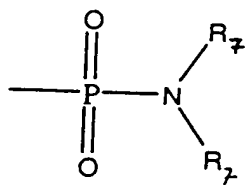












- 5 Vorliegend bedeutet eine Arylgruppe vorzugsweise eine aromatische Gruppe mit 5 bis 15 Kohlenstoffatome, insbesondere eine Phenyl- oder Naphthylgruppe.

Vorliegend bedeutet eine Heteroarylgruppe vorzugsweise eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische monocyclische Gruppe. Beispielsweise kann diese ausgewählt sein aus einer

10 Oxazol-2-yl-, Oxazol-4-yl-, Oxazol-5-yl-, Isoxazol-3-yl-, Isoxazol-4-yl-, Isoxazol-5-yl-, Thiazol-2-yl-, Thiazol-4-yl-, Thiazol-5-yl-, Isothiazol-3-yl-, Isothiazol-4-yl-, Isothiazol-5-yl-, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl-, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl-, 1,2,4-Thiadiazol-3-yl-, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-, 1,2,5-Oxadiazol-3-yl-, 1,2,5-Oxadiazol-4-yl-, 1,2,5-Thiadiazol-3-yl-, 1,2,5-Thiadiazol-4-yl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furanyl-,

15 3-Furanyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 2-Pyrazinyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl- oder 4-Pyrazolylgruppe.

Bevorzugt ist R_4 ausgewählt aus einer Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN -, Sulfonamid-,

20 Alkylsulfonamid-, Arylsulfonamid-, Alkylsulfon-, Carbonsäureester-, Amid-, Alkylamid-, Arylsulfon- und Sulfonsäurealkylester-Gruppe, wobei der Carbonsäureester bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfaßt. Insbesondere ist R_4 eine Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN - oder Sulfonamid-Gruppe. Die genannten Sulfonamid-, Alkylsulfonamid-, Arylsulfonamid-, Alkylsulfon-, Arylsulfon- und Sulfonsäurealkylester-Gruppen können cyclisch sein oder an

25 den aromatischen Ring (A) und/oder (B) kondensiert sein. Die Carbonsäureester-, Amid- und/oder Alkylamid-Gruppe kann cyclisch sein oder an (A) und/oder (B) kondensiert sein.

*) R_2 ist bevorzugt Wasserstoff.

30 R_5 ist bevorzugt Wasserstoff.

Bei R_3 und R_6 handelt es sich unabhängig voneinander vorzugsweise um Wasserstoff, eine Halogen-, Hydroxyl- oder CF_3 -Gruppe.

35 Die Substituenten R_1 und/oder R_4 liegen bei monocyclischen Gruppen von (A) und (B) vorzugsweise in der 3- oder 4-Position zu der NH-Y-NH -Gruppe der Verbindung der Formel (I) vor. Soweit es sich bei (A) und/oder (B) um eine bicyclische Gruppe handelt, liegen R_1 und/oder R_4 bevorzugt in der 1- bis 4-Position, insbesondere in der 3-Position vor. Die

- 5 weiteren Substituenten R_2 , R_3 , R_5 und R_6 liegen vorzugsweise in der 2- oder 3-Position vor, jeweils bezogen auf die NH-Y-NH-Gruppe der Verbindung der Formel (I).

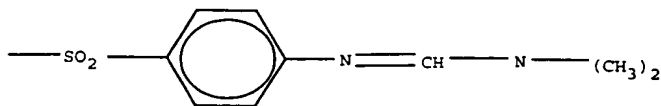
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind die Harnstoffderivate (d.h. Y ist C=O), bei denen (A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind, R_1 eine Amidingruppe ist, R_4 eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe ist, insbesondere eine Halogen-, Nitro-, CF_3 -, CN-, Sulfonamid- oder Arylsulfonamid-Gruppe ist, und die übrigen Substituenten R_2 , R_3 , R_5 und R_6 jeweils Wasserstoff sind.

Die Säure-Additionssalze umfassen Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Nitrate, Perchlorate, Sulfate, Citrate, Lactate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Mandelate, Benzoate, Ascorbate, Cinnamate, Benzolsulfonate, Methansulfonate, Stearate, Succinate, Glutamate, Glykollate, Toluol-4-sulfonate, Formiate, Malonate, Naphthalin-2-sulfonate, Salicylate und Acetate. Dies können über wohlbekannte Verfahren gebildet werden. Weitere geeignete Salze sind alle anderen in der pharmazeutischen Rezeptur gängigen Salze, beispielsweise wie sie in *International Journal of Pharmaceutics*, 33 (1986) 201 – 217 beschrieben sind. Am meisten bevorzugt sind die Hydrochloride.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können gemäß dem Fachmann gängigen Methoden oder aus der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können diese Verbindungen in flüssiger Phase oder über eine Fest-Phasen-Technik hergestellt werden.

Zur Herstellung der Harnstoffderivate können alle zur Herstellung von Harnstoffen bekannten Methoden eingesetzt werden. In fester Phase können beispielsweise die Methoden eingesetzt werden, die in *Organic Synthesis on Solid Phase*, Ed. F.Z. Dörwald, p. 331 ff, Wiley-VCH, Weinheim, 1999 beschrieben sind. Für die Herstellung von Harnstoffderivaten geeignete Flüssig-Phasen-Verfahren sind beispielsweise in Houben-Weil, Band E4, *Kohlensäure-Derivate*, Herausgeber Hagemann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983 beschrieben. So kann bei der Flüssig-Phasen-Technik eine Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, in der R_4 eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe ist und R_1 eine Amidingruppe ist, indem ein geeignetes Anilin, das die zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe von R_4 enthält, mit einem geeigneten Isocyanat umgesetzt wird, das eine Nitrilgruppe enthält oder eine andere zu der Amidingruppe umwandelbare Gruppe, die in geschützter oder

- 5 R_1 für eine basische Gruppe oder eine quartäre Ammoniumgruppe steht, ausgenommen die Gruppe



- 10 R_4 für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

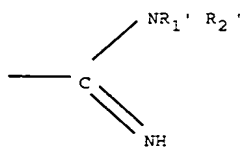
R_2 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;

R_3 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF_3 -, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

15

R_5 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;

ausgenommen Verbindungen mit der Formel (I), bei denen Y gleich $C=O$ ist; (A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind; R_1 und R_4 unabhängig voneinander die Gruppe



- 20 bedeuten, wobei

R_1' und R_2' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;

R_2 und R_5 gleich sind und Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R_1 bzw. R_4 stehen;

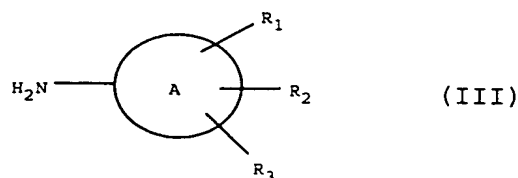
25

und

R_3 und R_6 jeweils Wasserstoff sind,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß

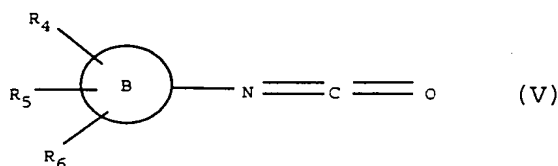
5 eine Verbindung der Formel (III)



wobei

(A), R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, die gegebenenfalls über die NH_2 -Gruppe an einen festen Träger gebunden ist, mit einem

10 Isocyanat der Formel (V)



wobei

(B), R_4 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind,

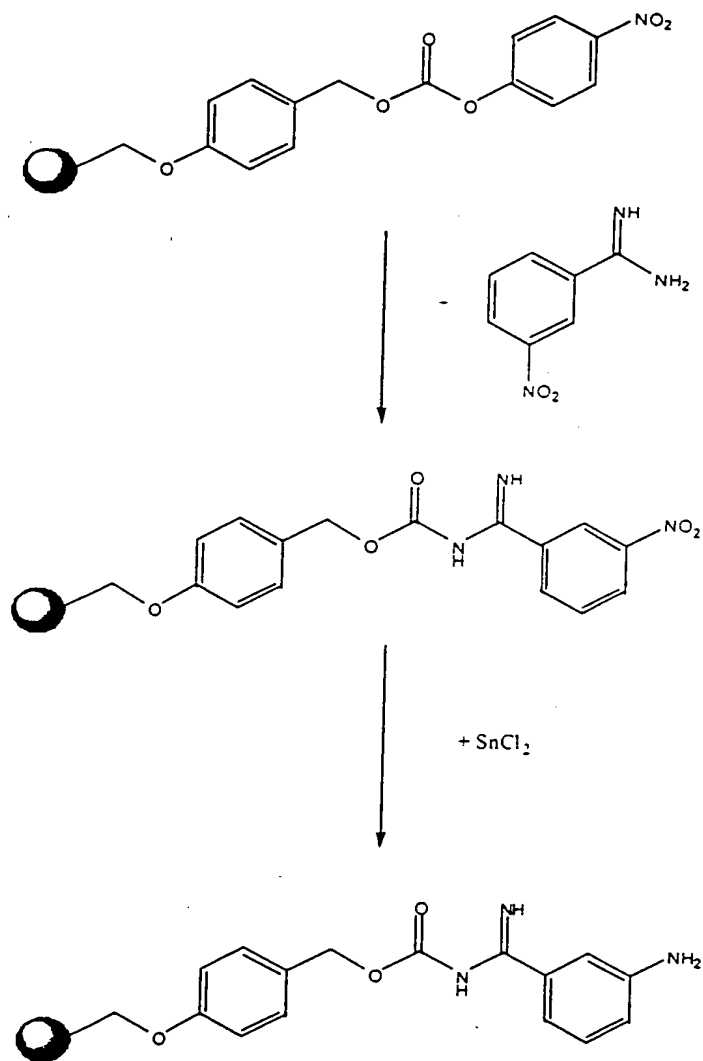
15

umgesetzt wird. Vorzugsweise wird dieses Verfahren in flüssiger Phase durchgeführt. Alle Gruppen (A), (B), R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 sind näher definiert wie bei der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) oben beschrieben.

20 Beispielsweise können über dieses Verfahren in fester Phase Verbindungen der Formel (I) mit R_1 als Amidgruppe hergestellt werden, indem zunächst ein geeignetes aromatisches Amidin an ein Polystyrol-Harz über eine Urethan-Funktion gebunden wird, beispielsweise durch Umsetzung von 3-Nitrobenzamidin mit einem p-Nitrophenylcarbonat-Merrifield-Harz in Dimethylacetamid (DMA) in Gegenwart von Diisopropylethylamid (DIEA), gemäß dem

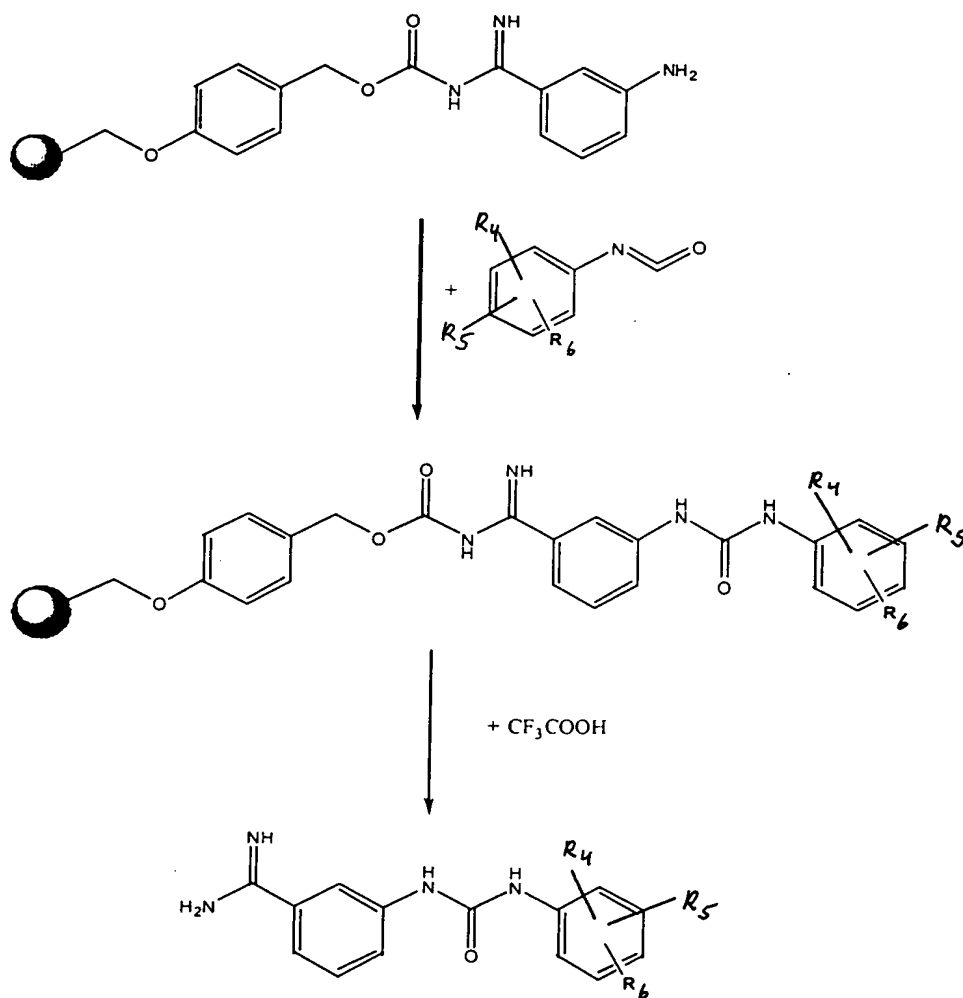
25 folgenden Schema 1, vergleiche hierzu auch Solid Phase Synthesis of N-Substituted Amidinophenoxy Pyridines as Factor XA Inhibitors, Raju Mohan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998), 1877-1882.

5 Schema 1:



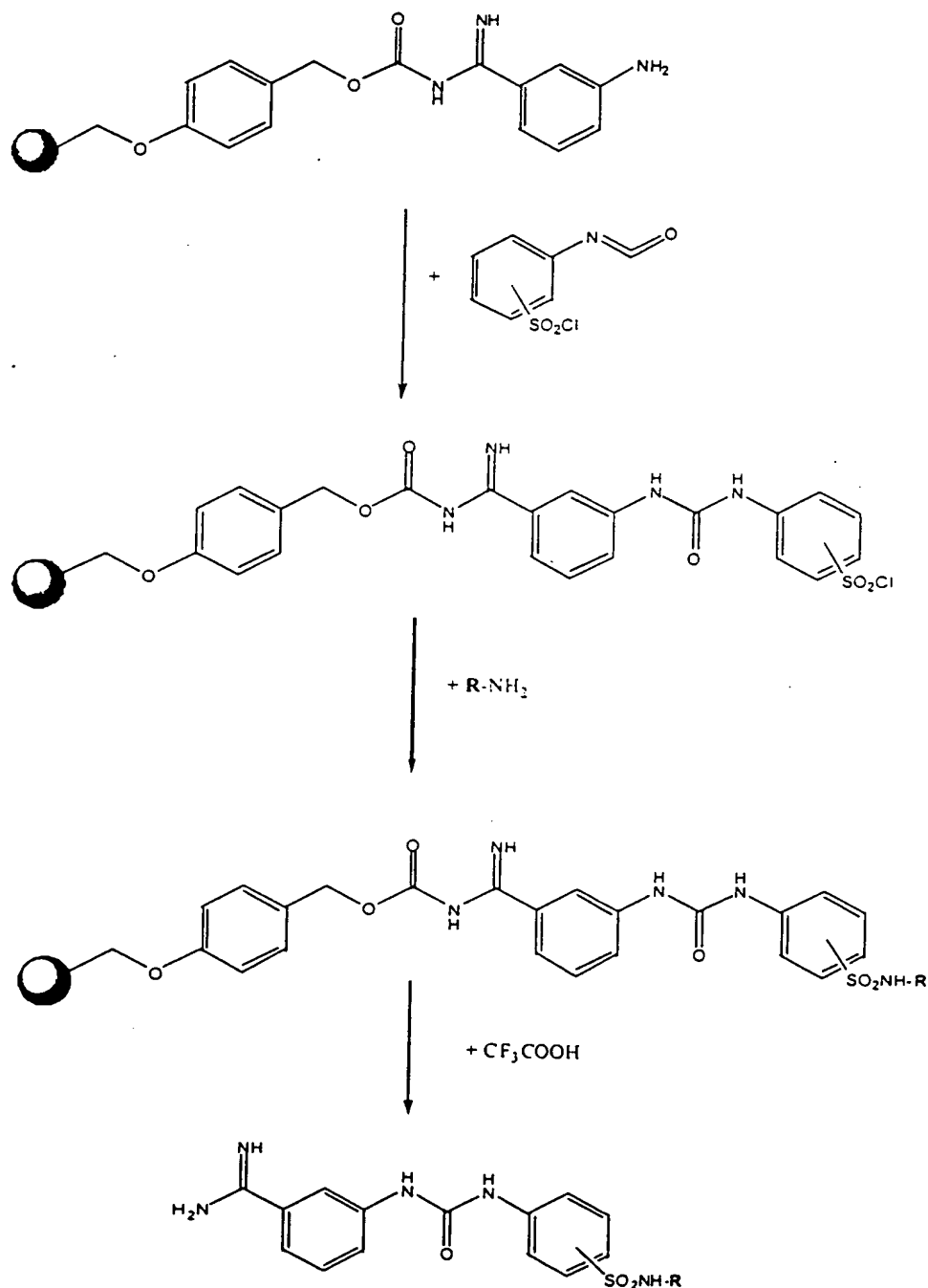
- 5 Hierbei wird die Nitrogruppe durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid-Monohydrat in eine Aminogruppe umgewandelt, vergleiche *Organic Synthesis on Solid Phase*, Ed. F.Z. Dörwald, p. 247, Wiley-VCH, Weinheim, 1999. Das auf diese Weise erhaltene Harz-gebundene 3-Aminobenzamidin kann dann gemäß dem folgenden Schema 2 mit einem Isocyanat mit den oben definierten Resten R_4 , R_5 und R_6 umgesetzt werden. Die Endverbindung wird durch
- 10 Abspaltung der erhaltenen Verbindung von dem Harz mittels Trifluoressigsäure (TFA; 30-50%ig;) in Dichlormethan (DCM) erhalten.

Schema 2:

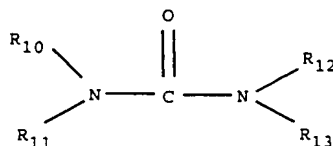


- 5 Erfindungsgemäße Verbindungen, die eine Sulfonamid- Alkylsulfonamid- oder Arylsulfonamidgruppe an (A) und/oder (B) enthalten, können durch Umsetzung des zuvor genannten Harz-gebundenen 3-Aminobenzamidins mit Chlorsulfonylisocyanat, anschließende Umwandlung des erhaltenen Chlorsulfonylharnstoffs zu dem Sulfonamid durch Erwärmen in Gegenwart eines entsprechenden Amins und DIEA in DMA und nachfolgende Abspaltung vom Harzträger mit TFA gemäß folgendem Schema 3 erhalten werden, wobei R Wasserstoff oder eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet.
- 10

Schema 3:



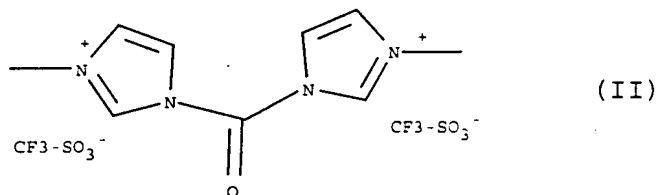
- 5 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von 4-fach substituierten Harnstoffderivaten der folgenden Formel



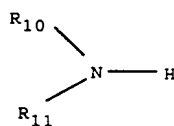
- 10 wobei R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander bevorzugt aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 5 bis 15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Heteroatomen substituiert sind, insbesondere eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino-, Aminoalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe sind,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel (II)

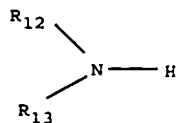
15



mit einer Verbindung der Formel



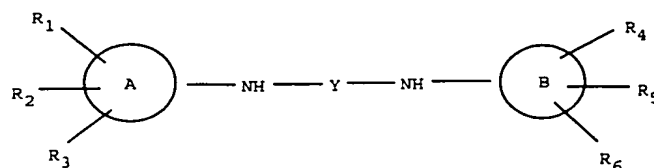
und einer Verbindung der Formel



25

wobei R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} wie oben definiert sind, umgesetzt wird. Vorzugsweise wird diese Umsetzung in flüssiger Phase durchgeführt. Sie kann aber auch in fester Phase durchgeführt werden.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



wobei

Y C=O ist;

- 10 (A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht;

- 15 R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

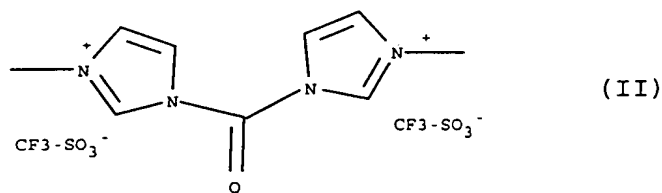
R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

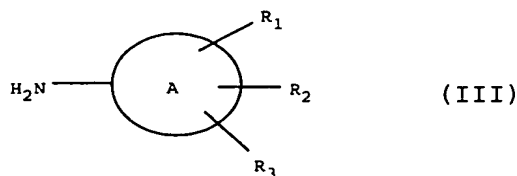
- 20 R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel (II)



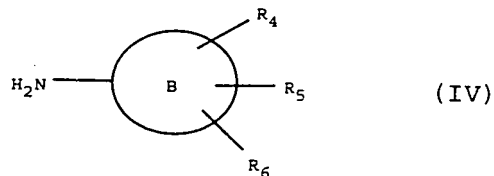
- 25 entweder mit einer Verbindung der Formel (III)



wobei

(A), R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind,

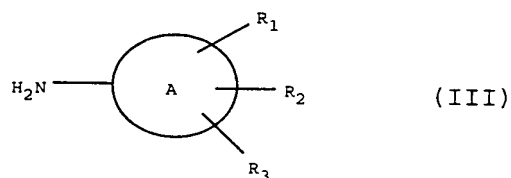
5 und mit einer Verbindung der Formel (IV)



wobei

(B), R₄, R₅ und R₆ wie oben definiert sind,

10 oder mit der zweifachen stöchiometrisch erforderlichen Menge der Verbindung der Formel (III)



wobei

(A), R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, und R₄ gleich R₁ ist, R₅ gleich R₂ ist, R₆ gleich R₃ ist und (A) gleich (B) ist,

15

umgesetzt wird. Alle Gruppen (A), (B), R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ sind näher definiert wie oben bei der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) beschrieben. Bei diesem Verfahren wird das Reagenz 1,1'-Carbonylbis(3-methylimidazolium)-Triflat (CBMIT; der

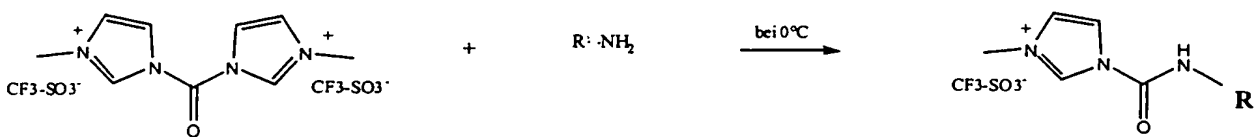
20 Triflat-Rest bezeichnet den Trifluormethansulfonyl-Rest) verwendet, das in *1,1'-Carbonylbis(3-methylimidazolium) Triflate: An Efficient Reagent for Aminoacylations*, A. K. Saha et al., J. Am. Chem. Soc. **1989**, *111*, 4856 – 4859 beschrieben ist. Dieses Reagenz ermöglicht unter milden und damit schonenden Bedingungen die Herstellung von symmetrisch und unsymmetrisch substituierten Harnstoffderivaten, wobei die Herstellung

25 unsymmetrisch substituierten Harnstoffderivate besonders bevorzugt ist. Die Umsetzung mit CBMIT kann sowohl in flüssiger Phase als auch in fester Phase durchgeführt werden, wobei die Herstellung in flüssiger Phase bevorzugt ist. Zweckmäßigerweise wird bei der Fest-Phasen-Technik die einfach stöchiometrisch erforderliche Menge der Verbindung der Formel (III) an einen festen Träger gebunden.

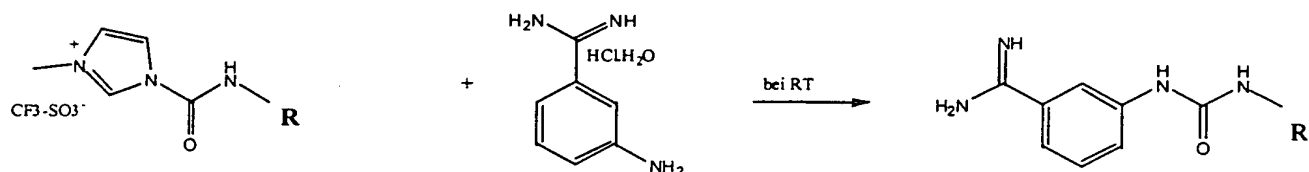
- 5 Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von entsprechenden Diaminen in flüssiger Phase ist in dem folgenden Schema 4 gezeigt.

Schema 4:

10



15

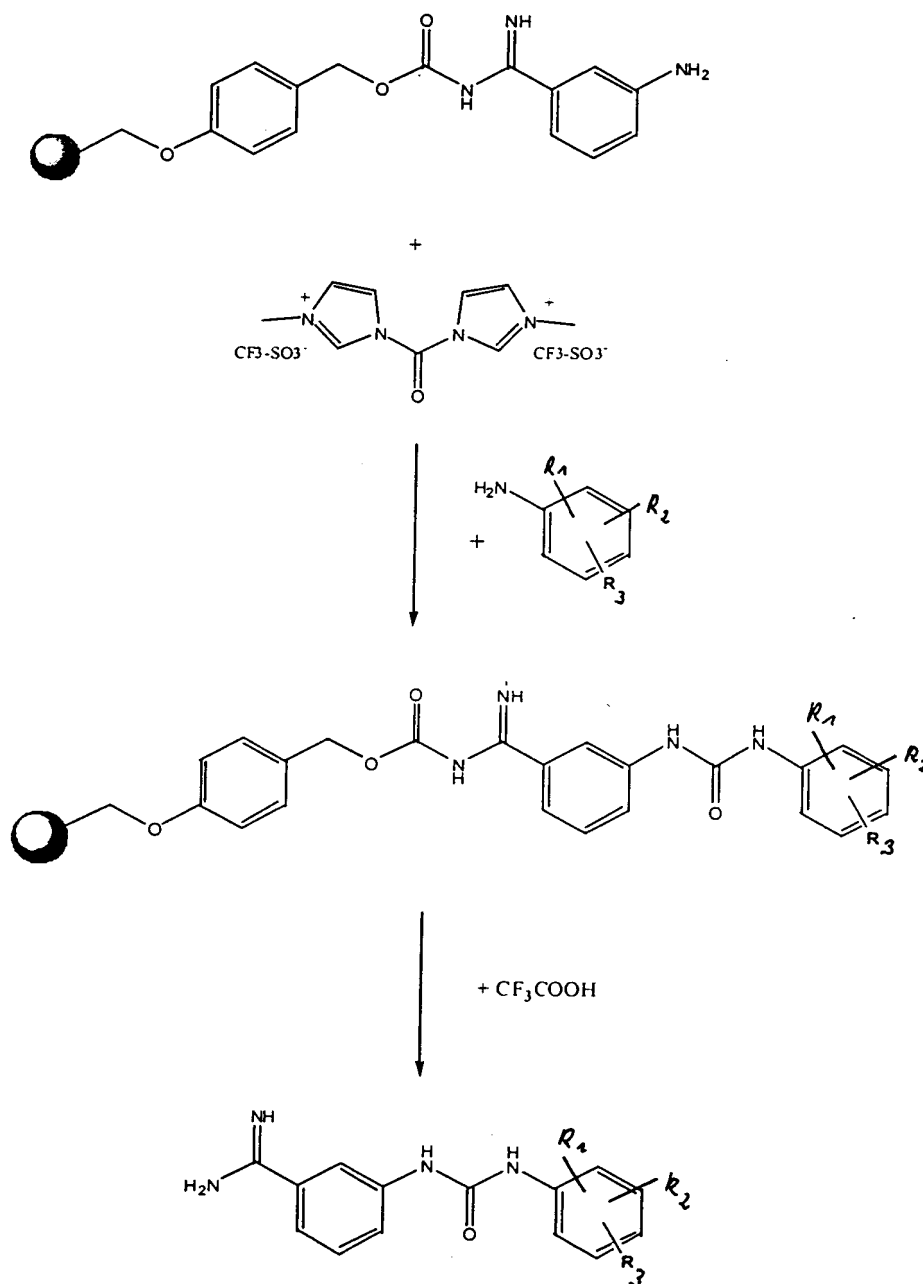


20

In Schema 4 bedeutet R die Gruppe (A) mit den Resten R_1 , R_2 und R_3 . Bei der Herstellung symmetrisch substituierter Verbindungen (mit $\text{R}_1 = \text{R}_4$; $\text{R}_2 = \text{R}_5$; und $\text{R}_3 = \text{R}_6$) wird das Amin R-NH_2 in der zweifach stöchiometrisch erforderlichen Menge zugegeben.

- 5 In Schema 5 erfolgt die Abspaltung der erhaltenen Verbindung von dem Träger ebenfalls wieder über TFA. Eine alternative Vorgehensweise zur Herstellung der gleichen Verbindung wie in Schema 5 beschreibt das folgende Schema 6.

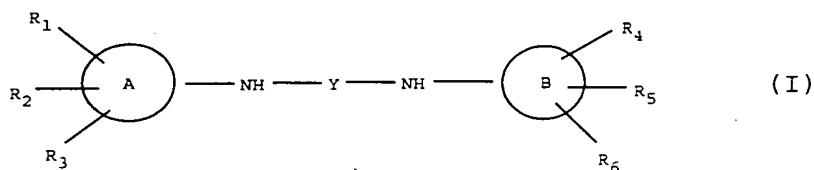
Schema 6:



- 5 Wenn mit der Fest-Phasen-Technik gearbeitet wird, so wird vorzugsweise die einfach stöchiometrisch erforderliche Menge der Verbindung der Formel (III) über die Gruppe R_1 an einen festen Träger gebunden. Für die Fest-Phasen-Technik eignen sich alle bekannten festen Träger. Ein besonders geeigneter Träger ist das bereits oben genannte p-Nitrophenyl-Carbonat-Harz vom Merrifield-Typ. Geeignete Reaktionsbedingungen bei der Fest-Phasen-
10 Technik sind: eine Reaktionstemperatur von 0 bis 30°C; als Lösungsmittel Methylenchlorid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid; und Atmosphären- oder Normaldruck.

Bei der Flüssig-Phasen-Technik geeignete Reaktionsbedingungen sind: eine Reaktionstemperatur von -40 bis +50 °C; als Lösungsmittel Dimethylacetamid oder
15 Diisopropylethylamid; Atmosphären- oder Normaldruck; und bevorzugt Inertgasatmosphäre.

Die Erfindung betrifft außerdem die Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



20 wobei

Y C=NH ist;

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

25 R_1 für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht;

R_4 für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

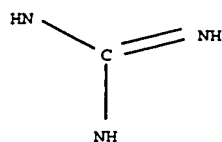
R_2 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;

30 R_3 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF_3 -, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

R_5 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;

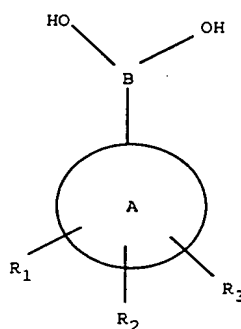
wobei wenigstens R_1 oder wenigstens R_4 nicht Wasserstoff ist,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel (VI)



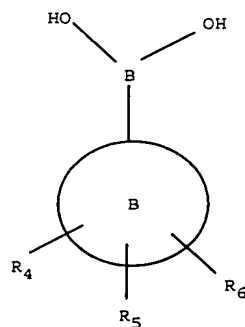
5

mit entweder
einer Verbindung der Formel (VII)



10

wobei
(A), R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, und einer Verbindung der Formel (VIII)



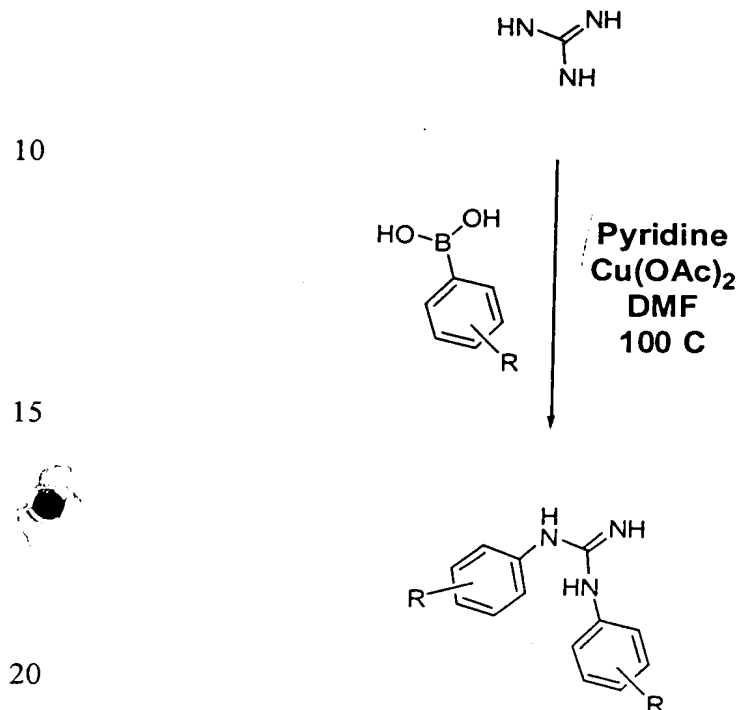
15

wobei
(B), R₄, R₅ und R₆ wie oben definiert sind,

oder der zweifachen stöchiometrisch erforderlichen Menge einer Verbindung der Formel (VII), wobei (B) gleich (A) ist, R₁ gleich R₄ ist, R₂ gleich R₅ ist und R₃ gleich R₆ ist,

20 umgesetzt wird. Alle Gruppen (A), (B), R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ sind näher definiert wie oben bei der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) beschrieben. Ein bevorzugtes Verfahren zeigt das nachfolgende Schema 7.

5 Schema 7:



25 In Schema 7 kann $\text{R}_1 = \text{R}_4$, $\text{R}_2 = \text{R}_5$ und $\text{R}_3 = \text{R}_6$ sein. Geeignete Reaktionsbedingungen bei dieser Umsetzung sind: eine Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C ; Atmosphären- oder Normaldruck; als Lösungsmittel Dimethylacetamid oder Dimethylformamid; bevorzugt als Katalysator Kupfer(II)-acetat; und bevorzugt Inertgasatmosphäre. Die in Schema 7 angegebenen Reaktionsbedingungen (Pyridin; $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; DMF; 100°C) sind bevorzugte Reaktionsbedingungen.

35 Die Biphenyloxalamide können nach Schema 7 ausgehend von Oxalamid und Phenylboronsäuren hergestellt werden. Weiterhin können solche Verbindungen nach Literaturmethoden wie beschrieben von J. Parlow *et al.*, J. Org. Chem. 1997, 62, 5908-5919 hergestellt werden.

Die Biphenylsulfamide können aus Sulfamid und Phenylboronsäuren nach Schema 7 hergestellt werden. Weiterhin können solche Verbindungen nach Literaturmethoden wie

- 5 beispielsweise beschrieben in J. Agejas *et al.*, Tetrahedron Letters 41 (2000) 9819-9823; oder J. Dougherty *et al.*, Tetrahedron 56 (2000) 9781-9790) hergestellt werden.

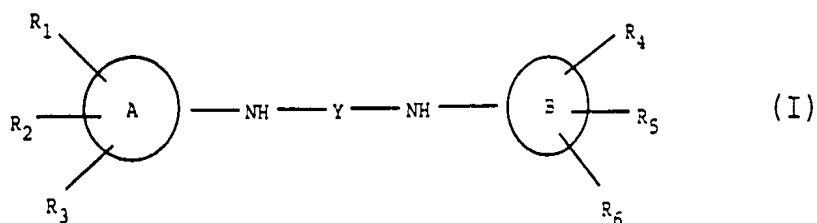
Die N,N-Diphenyl-diaminophosphorsäuremethylester können ebenfalls nach einer Literatur bekannten Methode, siehe M. Harger *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1986, 2169-2172,
10 hergestellt werden.

Die Thiohamstoff-Derivate können beispielsweise hergestellt werden wie in Houben-Weil, Band E4, *Kohlensäure-Derivate*, Herausgeber Hagemann. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, auf Seite 484 bis 505 beschrieben.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie damit hergestellte Arzneimittel eignen sich allgemein zur Behandlung von Krankheiten, die durch Befall von Menschen oder Tieren mit Protozoen zustande kommen. Derartige veterinär- und humanpathogene Protozoen sind bevorzugt intrazellulär aktive Parasiten der Klassen Apicomplexa und Zoomastigophora,
20 insbesondere Trypanosomen, Plasmodien (Malaria-Erreger), Leishmanien, Babesien und Theilerien, Cryptosporidiidae, Sarcocystidae, Amöben, Kokzidien und Trichomonaden. Besonders bevorzugt eignen sich die Verbindungen oder entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung von durch Plasmodien ausgelösten Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung der Malaria tropica, die durch *Plasmodium falciparum* verursacht wird, zur Behandlung der
25 Malaria tertiana, ausgelöst durch *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* und zur Behandlung der Malaria quartana, verursacht durch *Plasmodium malariae*. Außerdem eignen sie sich zur Behandlung der Toxoplasmose, ausgelöst durch *Toxoplasma gondii*, der Kokzidose, ausgelöst durch *Eimeria tenella*, der Darmsarcosporidose, verursacht durch *Sarcocystis suihominis*, der Cryptosporidose, verursacht durch *Cryptosporidium parvum*, der
30 Chagaskrankheit, die durch *Trypanosoma cruzi* verursacht wird, der kutanen und visceralen sowie anderen Formen von Leishmaniosen, sowie zur Behandlung von Tieren, die durch veterinärpathogene Protozoen infiziert wurden, wie durch *Theileria parva*, dem Erreger des Ostküstenfiebers von Rindern, *Babesia bigemina*, dem Erreger des Texasfiebers bei Rindern und Büffeln, *Babesia bovis*, dem Erreger der europäischen Rinderbabesiose, sowie
35 Babesiosen bei Hund, Katze und Schaf, Sarcocystidae, den Erregern von Sarkozystosen bei Schaf, Rind und Schwein, Cryptosporidiidae, den Erregern der Cryptosporidose bei Rind und Vögeln, Kokzidien, den Erregern von Kokzidosen von Kaninchen, Rindern, Schafen, Ziegen und Schweinen, insbesondere aber von Hühnern und Truthühnern. Am meisten bevorzugt ist

- 5 die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Kokzidosen oder Malaria-Erkrankungen bzw. zur Herstellung eines Arzneimittels oder gegebenenfalls eines Futtermittels, zur Behandlung von Kokzidosen oder Malaria-Erkrankungen. Die Behandlung kann hierbei prophylaktisch oder kurativ erfolgen.
- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



oder deren Säure-Additionssalze, wobei

- 15 Y C=O, C=NH, C=S, SO₂, (C=O)₂ oder PO(OAlk) mit Alk = Methyl, Ethyl oder Propyl ist,

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

- 20 R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht;

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

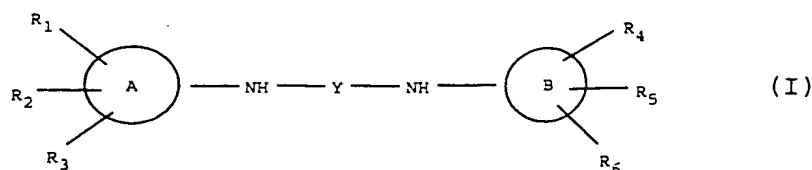
R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

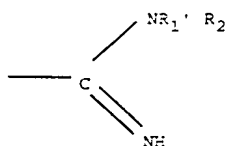
R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist, zur Behandlung von

- 5 Besonders gut eignen sich zur Behandlung von Malariaerkrankungen die Verbindungen der Formel (I)



- 10 oder deren Säure-Additionssalzen, in denen
Y C=O ist,
(A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind;
R₁ und R₄ unabhängig voneinander die Gruppe



- 15 bedeuten, wobei
R₁' und R₂' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;
R₂ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit
20 bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R₁ bzw. R₄ stehen; und
R₃ und R₆ jeweils Wasserstoff sind.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel (I) sind in bevorzugten Ausführungsformen weiter derart ausgebildet, wie sie oben beschrieben sind.

- 25 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können oral oder parenteral verabreicht werden, wobei eine orale Verabreichung bevorzugt ist. Dabei kommen die Verbindungen allein als Monosubstanzen oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise mit
30 Arzneimitteln zum Einsatz, wobei im letzteren Fall eine günstige, additiv verstärkende Wirkung beobachtet werden kann. Für die Verabreichung geeignete Mengen sind 50 bis 500 mg beim Menschen oder Tier. Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die wenigstens die erfindungsgemäße Verbindung

- 5 enthält. Daneben kann die pharmazeutische Zusammensetzung weitere übliche, in der Regel inerte Trägermaterialien oder Hilfsstoffe enthalten.

Außerdem betrifft die Erfindung einen Futtermittelzusatz, der wenigstens die erfindungsgemäße Verbindung enthält. Dieser Futtermittelzusatz kann beispielsweise
10 üblichen Futtermittelmischungen, insbesondere solchen für Geflügel oder Nutztieren beigemischt werden. Bei Verwendung als Futtermittelzusatz beträgt die Menge der erfindungsgemäßen Verbindung 20 bis 750 ppm, bevorzugt 80 bis 200 mg.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können auch in Form einer Vorstufe
15 (*Prodrug*) oder in entsprechend modifizierter Form eingesetzt werden, die den Wirkstoff *in vivo* freisetzt. Derartige Vorstufen können beispielsweise durch Maskieren der basischen Gruppe R_1 mit einer Hydroxygruppe erhalten werden, die dann *in vivo* in die basische Gruppe umgewandelt wird. Weiterhin kann die basische Gruppe mit einer Methyl- oder Ethylurethan-Gruppe modifiziert werden, die ebenfalls *in vivo* in die basische Gruppe umgewandelt wird,
20 vergleiche hierzu J. Med. Chem. 43, No. 19, p. 3461 (2000).

Die Erfindung stellt somit neue Arzneimittel zur Behandlung der verschiedenen Malaria-Formen, insbesondere zur Behandlung der Malaria tropica, bereit. Es war überraschend, daß sich die Verbindungen nicht nur gegen Chloroquin-sensitive, sondern auch gegen Chloroquin-
25 resistente Plasmodium falciparum-Stämme als wirksam erwiesen. Neben der bislang üblichen Behandlung des späteren erythrocytären Stadiums des Malaria-Erregers erscheint mit diesen Verbindungen die Behandlung der Malaria-Frühform auch durch Abtötung der Erreger bereits in der Leber ganz besonders vorteilhaft zu sein.

30 Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, die bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung darstellen und den Umfang der Erfindung nicht beschränken.

5 BEISPIELE

Abkürzungsverzeichnis

Folgende Abkürzungen werden vorliegend verwendet:

10

DMA = Dimethylacetamid; DCM = Dichlormethan; DMF = Dimethylformamid; DIEA = Diisopropylethylamid; TFA = Trifluoressigsäure; CBMIT = 1,1'-Carbonylbis(3-methylimidazolium)-triflat; HPLC-MS = Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie-Massenspektroskopie.

15

Verwendete Reagenzien

Wang-Harz (200-400 mesh) mit 1,1 mMol/g funktioneller Beladung wurde von Calbiochem-Novabiochem, Postfach 1167, D-65796 Bad Soden bezogen.

20

Folgende Chemikalien wurden von Fisher Scientific, Im Heiligen Feld 17, D-58239 Schwerte bezogen:

Isopropanol, DMA, DCM, DMF, DIEA, 1,1-Carbonyldiimidazol, p-Nitrophenylchlorformiat, 3-Nitrobenzamidin, 3-Aminobenzamidin-di-HCl, 4-Zinndichlorid-dihydrat, Ameisensäure, Acetonitril, 4-Trifluormethylanilin, 3-Chloranilin, 2-Bromanilin, 2-Aminobenzonitril, 2-Brom-4,6-difluoranilin, 3-Trifluormethyl-4-chloranilin, 3-Trifluormethylanilin, 2-Brom-4-trifluormethylanilin, 3,6-bis-Trifluormethylanilin, 2,4-di-Bromanilin, Butylamin, Benzylamin, Adamantylamin, Oxalsäurediamid und Sulfamid.

25

30 Folgende Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Postfach 1161, D-82018 Taufkirchen bezogen:

4-(Chlorsulfonyl)phenylisocyanat und 4-Nitrosulfonyl-4-anilin sowie die in der folgenden Tabelle genannte Verbindung 15.

35 Folgende Chemikalien wurden von Lancaster Synthesis GmbH, Postfach 1518, D-63165 Mühlheim am Main bezogen:

3,5-bis-Trifluormethylphenylborsäure, 3,5-bis-Trifluormethyloxyphenylborsäure.

- 5 Folgende Chemikalien wurden von Maybridge Chemical Comp. Ltd., Tintagel Cornwall, P134OHW, Grossbritannien erhalten:

1,1-Dioxo-1H-benzothiophen-6-yl-amin, 4-Benzolsulfonyl-phenylamin und 3H-Benzoimidazol-5-yl-amin.

10 Herstellungsverfahren

- Die in der nachfolgenden Tabelle beschriebenen Verbindungen wurden gemäß einem oder mehreren der nachfolgenden Synthesemethoden 1 bis 7 hergestellt, die spezielle Ausführungsformen der obengenannten Schemata 1 bis 7 beschreiben und jeweils unter diese fallen. Die hergestellten Verbindungen wurden dann auf ihre Antimalaria-Aktivität untersucht.

Synthesemethode 1:

- 20 Wang-Harz wurde in trockenem DMA suspendiert, 1,2 Äquivalente p-Nitrophenylchlorformiat und 1,2 Äquivalente DIEA wurden zugefügt und das Gemisch wurde auf einem Schüttler 12 Stunden gehalten. Das Harz wurde durch Filtration gesammelt und mehrere Male mit Isopropanol und DCM gewaschen. Das Harz wurde dann in DMA wieder suspendiert und 1,5 Äquivalente 3-Nitrophenylbenzamidin und 1,5 Äquivalente DIEA
- 25 wurden hinzugefügt und das Gemisch wurde auf einem Schüttler über Nacht gehalten und anschließend mit Isopropanol und DCM gewaschen. Dann wurde eine 1 molare Lösung von $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in DCM/DMF (Verhältnis 1:1) hinzugefügt und für weitere fünf Stunden wurde geschüttelt.
- 30 Schließlich wurde das Harz nochmals mit Isopropanol, DCM gewaschen und anschließend getrocknet. Dieses Harz wurde dann für die Synthesemethoden 2, 3, 5 und 6 verwendet.

Synthesemethode 2:

- 35 Ein Aliquot (100 mg) des gemäß Synthesemethode 1 modifizierten Harzes wurde in trockenem DCM suspendiert und fünf Äquivalente des entsprechenden Isocyanats wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde auf einem Schüttler in einem geschlossenen Gefäß über Nacht

- 5 Isopropanol und DCM gewaschen. Das Harz wurde anschließend mit 50%iger TFA in DCM 1 Stunde lang behandelt, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert. Der Roh-Harnstoff wurde zuerst durch HPLC-MS analysiert und anschließend durch präparative HPLC mit Massen-gesteuerter Fraktionensammlung aufgereinigt.

10 Synthesemethode 3:

Das gemäß Synthesemethode 1 hergestellte modifizierte Harz wurde in trockenem DCM mit 1,5 Äquivalenten 4-Chlorsulfonylisocyanat bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Das Harz wurde durch Filtration gesammelt, mit DCM gewaschen und getrocknet.

15

Ein kleines Aliquot des Harzes (100 mg) wurde mit dem entsprechenden Amin und DIEA in DMA 3 Stunden bei 80°C umgesetzt. Das Harz wurde durch Filtration gesammelt, gewaschen mit Isopropanol und DCM und dann mit 50%iger TFA für 1 Stunde behandelt. Die TFA-Lösung wurde durch Filtration gesammelt, im Vakuum aufkonzentriert und durch analytische HPLC-MS analysiert. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC mit Massen-gesteuerter Fraktionensammlung aufgereinigt.

20

Synthesemethode 4:

25 Herstellung von CBMIT:

Zu einer 1 mM Carbonyldiimidazol-Lösung (Molekulargewicht 162,15g/mol) von 162 mg Carbonyldiimidazol in 5 ml trockenem Nitromethan wurden 2 mMol (0,226 µl entsprechend 328,2 mg; Molekulargewicht 164,1 g/mol) Methyltriflat mit einer Spritze langsam bei 0°C zugegeben und für eine halbe Stunde umgerührt.

30

Synthese des Harnstoffderivats im 0,1 mMol-Maßstab:


Ein erstes Anilinderivat (0,1 mMol) wurde in 0,4-1,0 ml trockenem Nitromethan gelöst (oder suspendiert) und 0,5 ml (0,1 mMol) CBMIT wurden bei 0 °C hinzugefügt und das Gemisch wurde eine Stunde gerührt. Ein zweites Anilinderivat (0,1 mMol) wurde in 0,4-1 ml trockenem Nitromethan gelöst, zu dem Gemisch hinzugefügt und bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch präparative HPLC mit Massen-gesteuerter Fraktionensammlung aufgereinigt.

35


5 Sofern das zweite Anilinderivat 2-Aminobenzamidin-Dihydrochlorid war, wurde zuerst das
Monohydrochlorid hergestellt und DMA als Lösungsmittel verwendet. Hierzu wurden 0,8
mMol 3-Aminobenzamidin-Dihydrochlorid (167,2 mg; Molekulargewicht 208,9) in 8 ml
trockenem DMA gelöst und 0,8 mMol DIEA (148 µl; Molekulargewicht 129,25) wurden
zugefügt. 1 ml (0,1 mMol) dieser Lösung wurden für die Harnstoffderivat-Synthese als
10 zweites Anilinderivat verwendet.

Symmetrisch substituierte Harnstoffderivate wurden durch Umsetzung von 1 Äquivalent
CBMIT mit 2 Äquivalenten des entsprechenden Anilins in einem Lösungsmittel über Nacht
hergestellt.

15

 Synthesemethode 5:

Ein Aliquot (100 mg) des gemäß Synthesemethode 1 hergestellten modifizierten Harzes
wurde mit 5 Äquivalenten CBMIT-Reagenz in trockenem Nitromethan für 1-2 Stunden
20 behandelt. Das Harz wurde durch Filtration gesammelt und 5 Äquivalente des entsprechenden
Anilins in DMA wurden hinzugefügt und auf einem Schüttler in einem geeigneten Gefäß 12
Stunden gehalten. Das Harz wurde durch Filtration gesammelt, mit Isopropanol und DCM
gewaschen und mit 50%iger TFA in DCM eine Stunde lang behandelt. Die TFA-Lösung
wurde im Vakuum aufkonzentriert und das Roh-Harnstoffderivat wurde durch analytische
25 HPLC-MS analysiert. Das Roh-Harnstoffderivat wurde dann durch präparative HPLC mit
Massen-gesteuerter Fraktionensammlung aufgereinigt.

 Synthesemethode 6:

30 Ein erstes Anilinderivat (0,1 mMol) wurde in 0,4-1,0 ml trockenem Nitromethan gelöst (oder
suspendiert) und 0,5 ml (0,1 mMol) CBMIT wurden bei 0 °C hinzugefügt und für eine Stunde
umgerührt. Diesem Reaktionsgemisch wurden 100 mg (0,1 mMol) des gemäß
Synthesemethode 1 hergestellten modifizierten Harzes zugefügt und es wurde auf einem
Schüttler in einem geeigneten Gefäß 12 Stunden lang gehalten. Das Harz wurde durch
35 Filtration gesammelt, gewaschen und mit 50%iger TFA eine Stunde behandelt. Die TFA-
Lösung wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum aufkonzentriert. Das Roh-
Harnstoffderivat wurde durch analytische HPLC-MS analysiert und durch präparative HPLC
mit Massen-gesteuerter Fraktionensammlung aufgereinigt.

5 Synthesemethode 7:

Guanidin-Hydrochlorid (0,6 mMol) und die entsprechende Boronsäure (0,6 mMol) werden in G16-Glasfläschchen eingebracht, die mit Schraubdeckel-Membranen und magnetischen Rührstäben versehen sind. Dann wird Dimethylformamid (2 ml) hinzugefügt unter Bildung
10 einer homogenen Lösung, gefolgt von der Zugabe von Pyridin (0,5 ml) und Kupfer (II)-Acetat (0,85 mMol). Man läßt dann die resultierenden Suspensionen über Nacht erwärmen (100°C). Die resultierenden Reaktionsgemische werden (parallel) durch eine selbst hergestellte Silica-Gel-Kartusche¹ geleitet, die an ein Vakuum-Manifold befestigt ist, unter Verwendung einer Lösung von Dichlormethan und Petrolether im Verhältnis 1:5 als
15 Elutionsmittel. 10 ml-Fractionen werden gesammelt. Die resultierenden aufkonzentrierten Fractionen werden weiter durch HPLC-MS aufgereinigt.

Analytische Bestimmung und Aufreinigung

20 Das HPLC-System bestand aus einem Mehrkanal-Eluentensystem (Waters 600 Multisolvant Delivery System), einem Probengeber (Waters 2700 Sample Manager; Firma Waters, Eschborn) und einem LabPRO Modul für die Säulenschaltung (Rheodyne). Das Säuleneluat wurde mit einem graduierten Mikro-Flußteiler (Upchurch Scientific) zwischen einem UV-Detektor (Waters 2487 2-Wellenlängen-Detektor) mit Meßwellenlänge 254 nm und einem
25 Massenspektrometer aufgeteilt. Für präparative Trennungen wurde das Säuleneluat im Verhältnis 1:1000 zwischen den Detektoren und einem Fraktionssammler (Waters Fraction Collector II) mit einem Flußteiler (Accurate™, LC-Packings) aufgeteilt. Make-up-Lösungsmittel (Zusatzlösungsmittel) wurde mit Hilfe einer Pumpe (Waters Reagent Manager Pumpe) zugeführt.

30

Die Aufnahme der Elektrospray-Massenspektren erfolgte mit einem Quadrupol-Massenspektrometer (Platform LCZ Massenspektrometer, Micromass, Großbritannien) im positiven Ionisierungsmodus mit einem Scanbereich von m/z 50 – 500/s. Die Spannungen wurden auf 3,5 kV an der Elektrospraykapillare, 20 V am Probenkonus und 400 V am

¹ Die Kartuschen wurden selbst hergestellt aus 10 ml-Wegwerfspritzen, die am Boden Baumwolle (bis zu einer Höhe von 2 ml), darüber Silica-Gel (bis zu einer Höhe von 6 ml) und obenauf Celit (bis zu einer Höhe von 2 ml) enthielten.

- 5 Verstärker (Multiplier) eingestellt; die Temperatur der Ionenquelle betrug 120° C, die des Desolvatationsgases 350° C.

Die analytischen Trennungen wurden auf einer XTerra™ RP₁₈ Säule (4,6 x 100 mm, 3,5 µm, Waters) mit einer 3,9 x 20 mm Vorsäule des gleichen Materials durchgeführt. Die präparative
10 Chromatographie erfolgte an einer XTerra™ RP₁₈ Säule (19 x 150 mm, 7 µm, Waters), die mit einer 19 x 10 mm Vorsäule des gleichen Materials ausgestattet war.

Die mobilen Phasen bestanden aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure ((v/v), Lösungsmittel A) und Acetonitril (Lösungsmittel B). Die folgenden Gradienten wurden verwendet:

15 Für analytische Trennungen: 5 % bis 100 % Lösungsmittel B und Rest Lösungsmittel A für 10 Minuten, dann 100 % Lösungsmittel B für 8 Minuten, gefolgt von einer Reäquilibrationphase von 10 Minuten zwischen den Injektionen. Die Flußrate betrug 1 ml/min.

20 Für präparative Trennungen: 10 % bis 100 % Lösungsmittel B und Rest Lösungsmittel A für 10 Minuten, dann 100 % Lösungsmittel B für 5 Minuten, gefolgt von 5 Minuten Reäquilibrationzeit bei einer Flußrate von 20 ml/min. Das Make-up-Lösungsmittel bestand aus Wasser – Acetonitril – Ameisensäure (400 – 150 – 0.5 (v/v/v)) und wurde mit einer Flußrate von 0.5 ml/min zugeführt.

Alle Trennungen erfolgten bei Raumtemperatur.

25 Die Datenaufzeichnung und -auswertung wurde auf einem PC mit MassLynx 3.4 Software (Waters) durchgeführt.

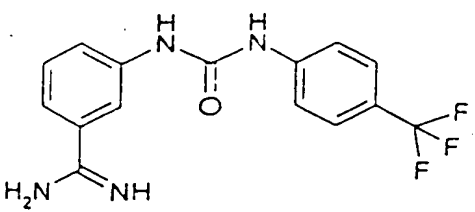
Biologische Aktivität

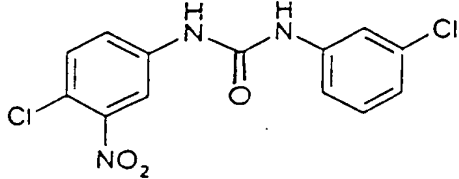
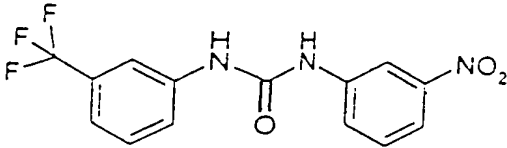
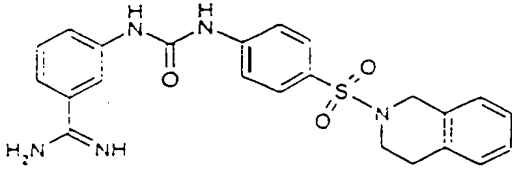
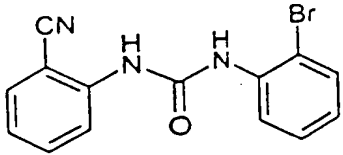
30 Zur Bestimmung der antiplasmodialen Wirkung der Verbindungen wurde der multiresistente Dd2 Stamm von *Plasmodium falciparum* verwendet. Gemessen wurde der Einbau von [8-³H]Hypoxanthin in die parasitären Nukleinsäuren. Die Plasmodien wurden bei 0,3% Parasitämie und einem Erythrozyten Hämatokrit von 2,5% in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen an den Verbindungen in einem Endvolumen von 200 µl inkubiert. Als
35 Medium wurde RPMI 1640 eingesetzt, das 10% hitzebehandeltes humanes Serum und 3 mg/l Gentamycin enthielt. Bei den Inkubationen variierten die Konzentrationen der Verbindungen

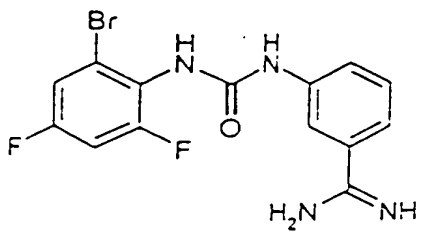
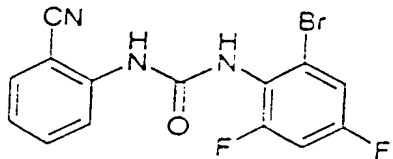
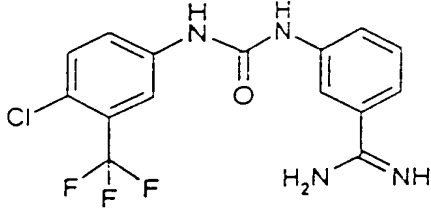
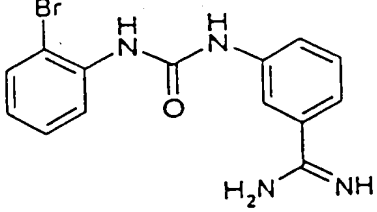
- 5 von 0,8 bis 600 μM . Nach 48 h wurde jeder Ansatz mit 50 μl [$8\text{-}^3\text{H}$]Hypoxanthin (1 mCi/ml) versetzt und weitere 18h inkubiert. Die Zellen wurden abfiltriert, gewaschen und in 20 μl Szintillationsflüssigkeit suspendiert. Das von den Parasiten aufgenommene radioaktive Hypoxanthin wurde anschließend mit einem Szintillationszähler quantifiziert.
- 10 Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt und der IC_{50} -Wert mit einer Fitting-Funktion bestimmt. Der Wert IC_{50} , die sogenannte Inhibierungskonstante, gibt in $\mu\text{Mol/l}$ den Wert an, bei dem 50 % Inhibierung auftritt.

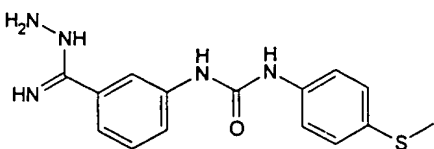
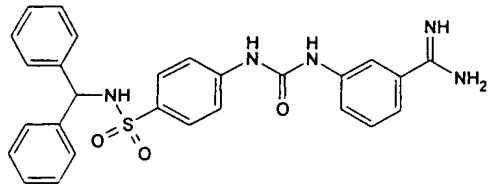
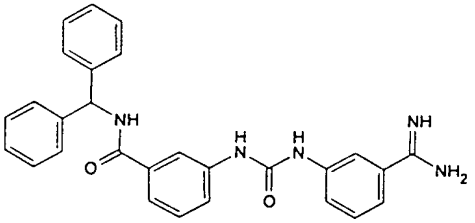
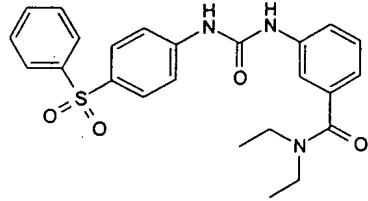
In der folgenden Tabelle ist zu der jeweiligen Verbindung die jeweils eingesetzte
 15 Synthesemethode angegeben bzw. ob die Verbindung bezogen wurde. Weiterhin ist die massenspektrometrisch gefundene Masse und die Molekularmasse angegeben sowie als Maß für die Antimalaria-Aktivität der IC_{50} -Wert in $\mu\text{Mol/l}$.

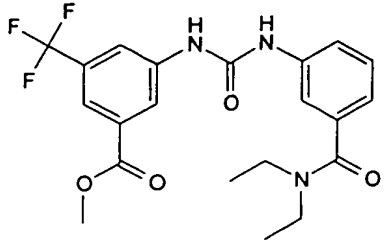
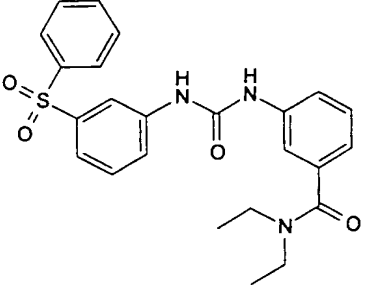
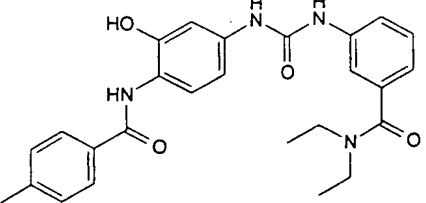
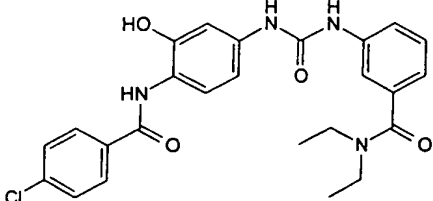
20 **Tabelle:**
 Untersuchte Verbindungen

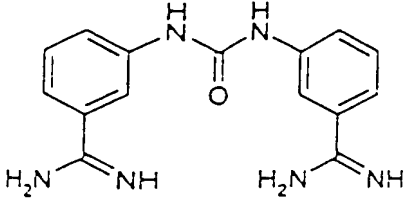
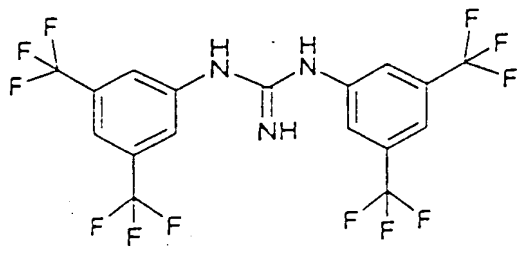
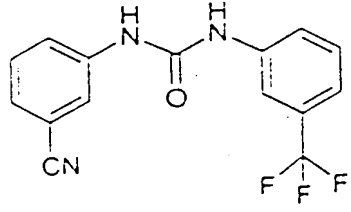
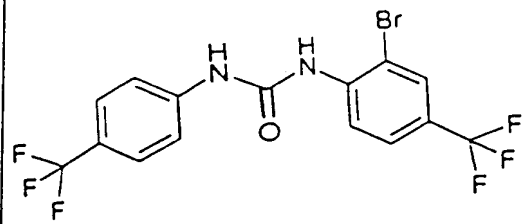
Nr.	Verbindung	Synthesemethode	Massenspektrometrisch gefundene Masse	Molekularmasse	IC_{50} -Wert [$\mu\text{Mol/l}$]
1		4 oder 2 oder 5 oder 6	323,07	322,29	1,6

2		4	326,13	326,13	1,8
3		4		325,24	2,11
4		3	450,14	449,53	2,8
5		4	316,15	316	19,06

6		4 oder 6 oder 5	368,9	369,16	2,03
7		4	352,01	352,13	19,1
8		4 oder 6 oder 5	357,73	356,73	0,86
9		4 oder 6 oder 5	333,03	333,18	2,69

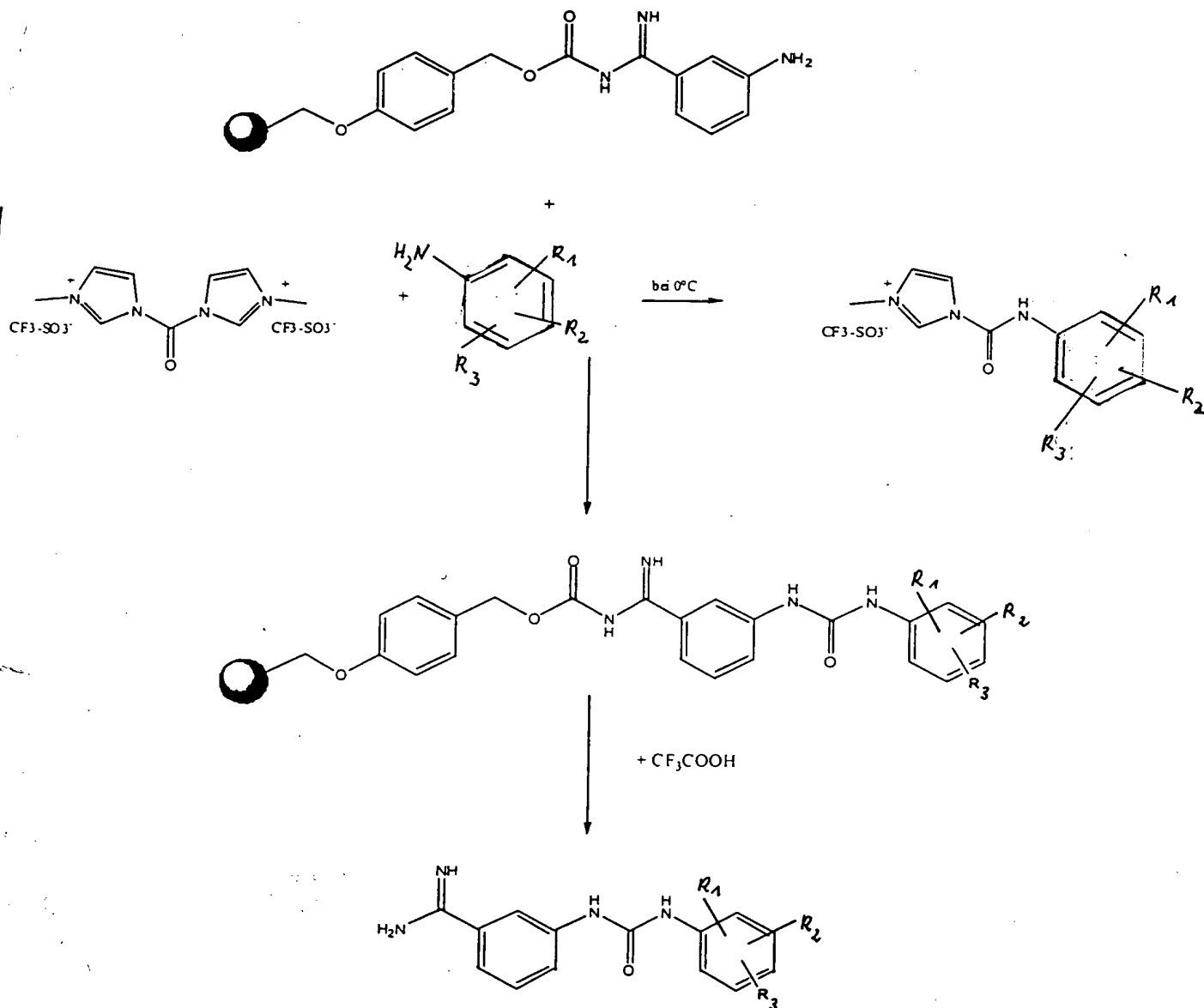
46		2	316,07	315,39	3,0
47		3	500,2	499,59	0,25
48		2	464,2	463,53	5,7
49		4	452,2	451,54	4,2

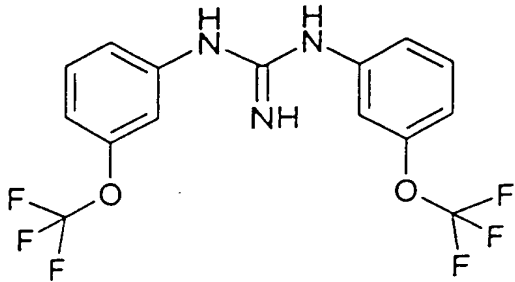
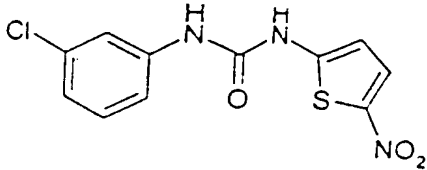
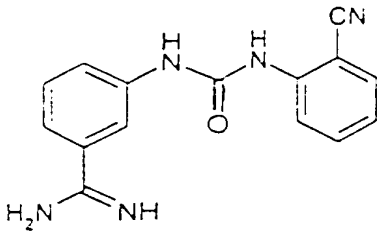
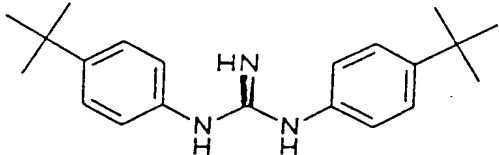
50		4	438,2	437,41	12,0
51		4	452,2	451,54	25,5
52		4	461,2	460,54	9,0
53		4	481,2	480,91	14,6

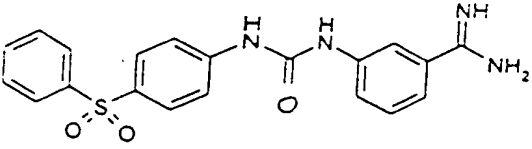
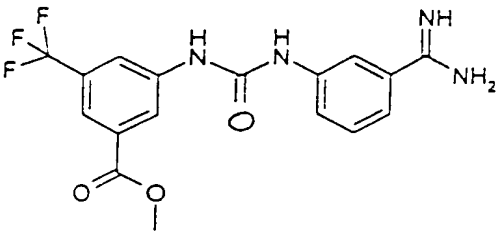
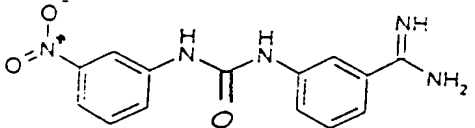
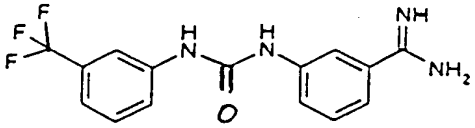
10		4	297,01	296,33	0,01
11		7	484,0	483,25	0,9
12		4	306,2	305,25	2,95
13		4	428,99	427,14	3

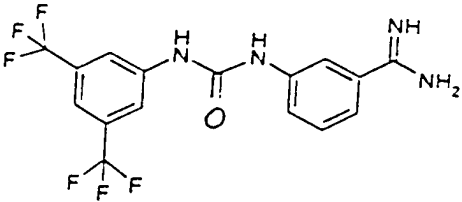
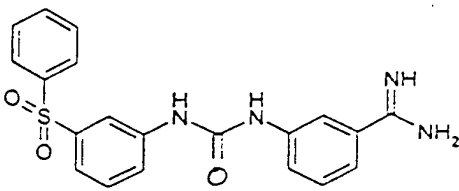
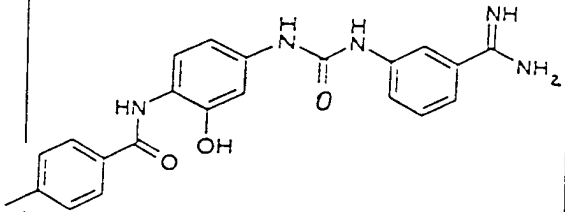
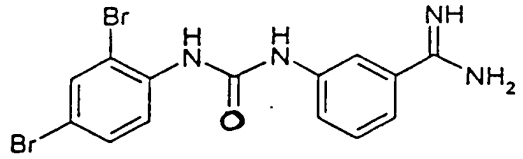
- 5 Ein unter Einsatz des CBMIT-Reagenzes bevorzugtes Verfahren für die Fest-Phasen-Technik zeigt das folgende Schema 5, bei dem das gleiche Harz-gebundene 3-Aminobenzamidin eingesetzt wird, das oben bereits gemäß Schema 1 hergestellt wurde.

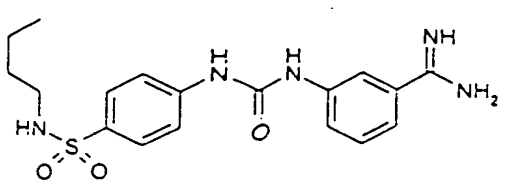
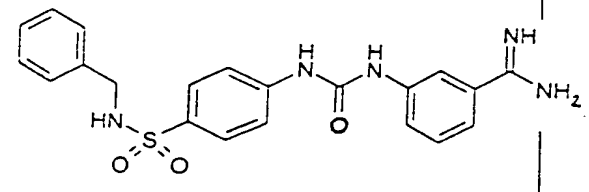
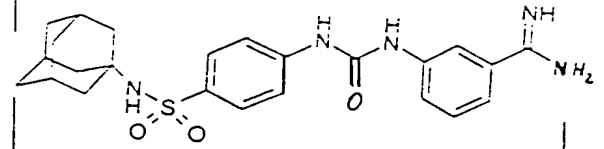
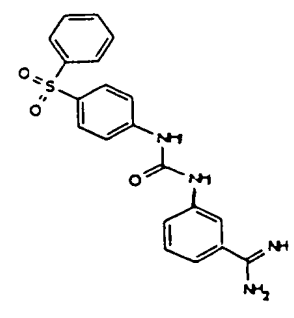
Schema 5:

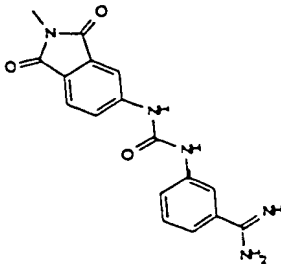
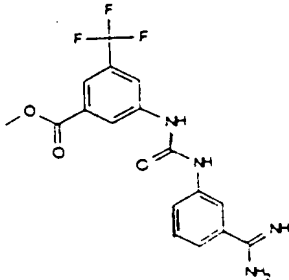
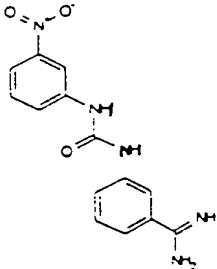
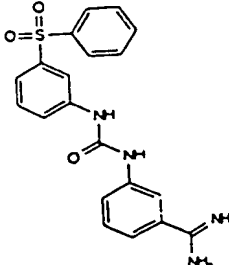


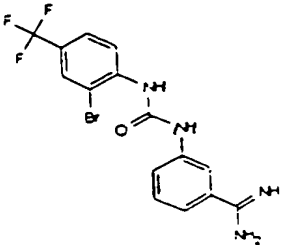
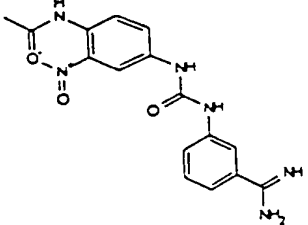
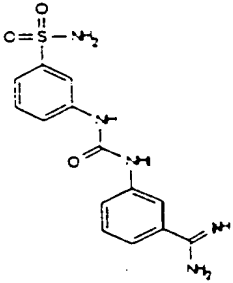
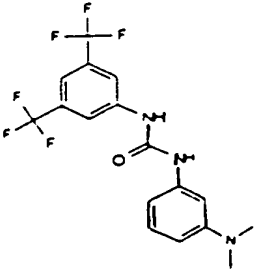
14		7	380,0	379,1	4,8
15		käuflich erworben von Sigma- Aldrich		369,16	5,04
16		4 oder 6 oder 5	280,12	279,30	3,74
17		7		323,48	8

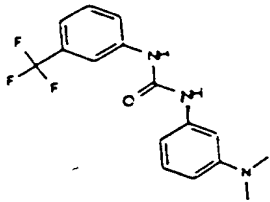
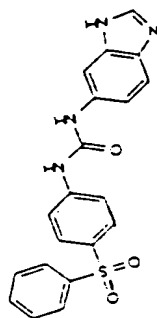
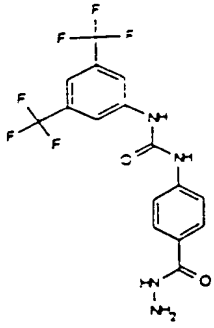
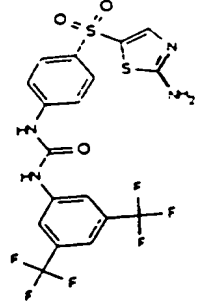
18		4	395,13	394,45	7,13
19		4	381,14	380,32	4,2
20		4	300,13	299,28	11,1
21		4	323,12	322,29	3,8

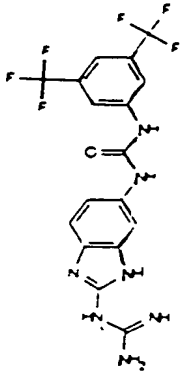
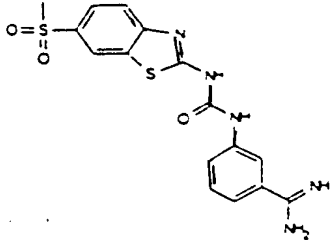
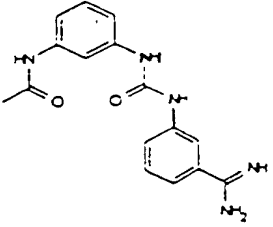
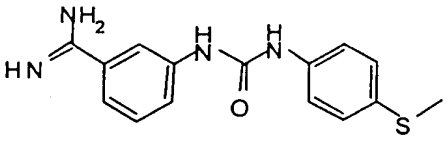
22		4	390,28	391,09	3,4
23		4	394,45	394,45	1,3
24		4	403,2	403,43	1,0
25		4	409,9	412,08	3,8

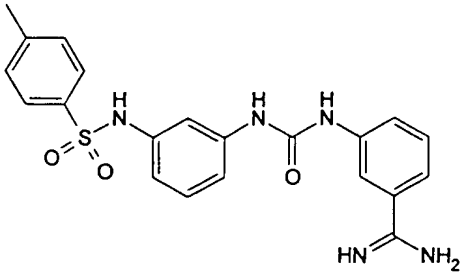
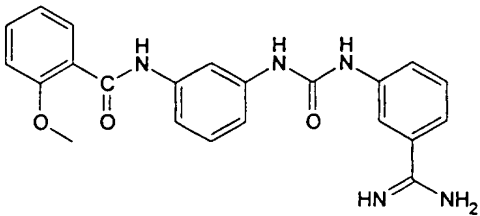
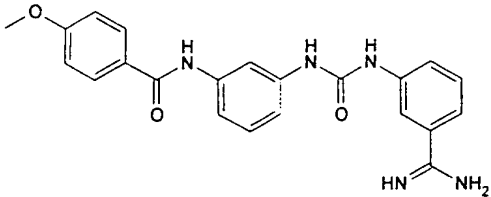
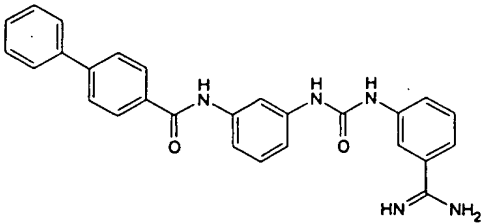
26		3	390,19	389,47	3,9
27		3	424,17	423,49	3,1
28		3	467,58	468,21	17
29		4	395,1	394,5	1,26

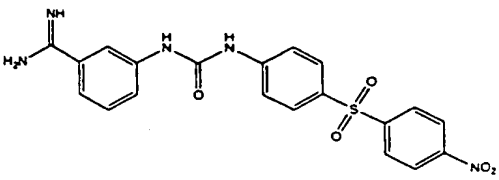
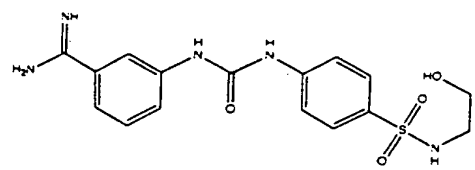
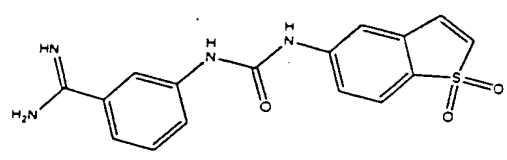
30		4	338,1	337,3	34,66
31		4	381,1	380,3	4,21
32		4	300,1	299,3	11,12
33		4	395,1	394,5	7,13

34		4	401	401,2	9,88
35		4	357,1	356,3	20,51
36		4	334,1	333,4	32,03
37		4	392,1	391,3	14,21

38		4	324,1	323,3	95,82
39		4	393,1	392,4	22,93
40		4	407,1	406,3	91,9
41		3	511	510,4	69,68

42		2	446,1	445,3	57,1
43		4	390,1	389,5	78,74
44		4	312,1	311,3	5,97
45		2	301,1	300,38	1,4

54		3	424,0	423,49	15,4
55		2	404,2	403,43	8,80
56		2	404,2	403,43	0,7
		2	450,2	449,50	7,5

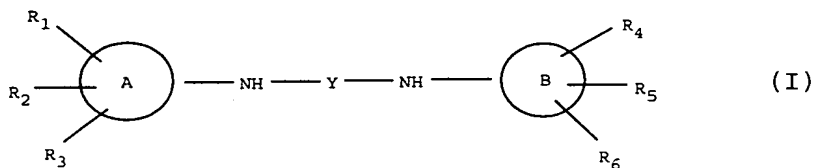
58		4	440,1	439,45	0,6
59		4	378,0	377,42	0,48
60		4	343,08	342,98	0,6

5

Wie sich der Tabelle entnehmen läßt, zeigen alle untersuchten Verbindungen niedrige IC₅₀-Werte. Sie sind damit alle wirksam bei der Behandlung von Malaria-Infektionen. Die besten Ergebnisse wurde mit den Verbindungen mit den Nummern 8, 10, 11, 24, 47, 56 und 58 bis 10 60 erzielt.

5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel (I)



10

und deren Säure-Additionssalze, wobei

Y C=O, SO₂, C=S, C=NH, (C=O)₂ oder PO(OAlk) mit Alk = Methyl, Ethyl oder Propyl ist;

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die ggf. mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

15

R₁ für eine basische Gruppe oder eine quartäre Ammoniumverbindung steht;

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

R₃ und R₆ eine näher definierte Bedeutung haben;

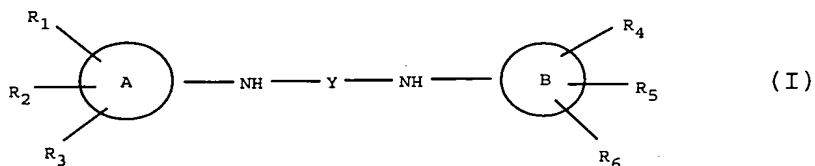
20 R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Protozoen-Erkrankungen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

10



oder deren Säure-Additionssalze, wobei

Y C=O, SO₂, C=S, C=NH, (C=O)₂ oder PO(OAlk) mit Alk = Methyl, Ethyl oder Propyl ist;

15

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht,

20

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

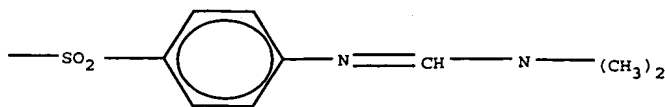
R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

25

R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

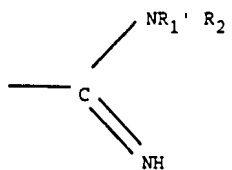
wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist; und

wobei, wenn Y gleich C=O ist, R₁ für eine basische Gruppe oder eine quartäre Ammoniumgruppe steht, ausgenommen die Gruppe



30

mit der Maßgabe, daß es sich bei den Verbindungen der Formel (I) nicht um Verbindungen handelt, bei denen Y gleich C=O ist; (A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind; R₁ und R₄ unabhängig voneinander die Gruppe



5

bedeuten, wobei R_1' und R_2' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;

R_2 und R_5 gleich sind und Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R_1 bzw. R_4 stehen;

10

und

R_3 und R_6 jeweils Wasserstoff sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

Y C=O oder C=NH ist, insbesondere C=O ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische mono- oder bicyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 5 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, die jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 4 N- und/oder O- und/oder S-Heteroatomen substituiert ist.

20

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

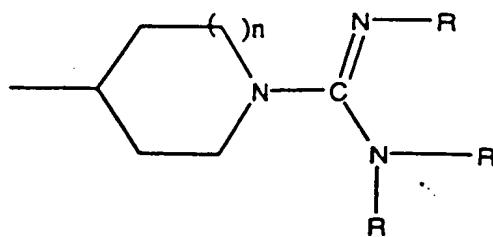
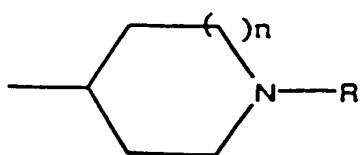
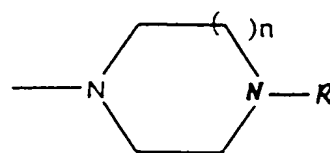
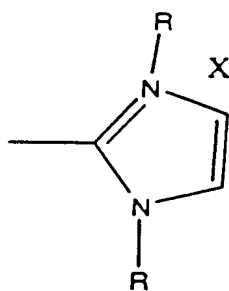
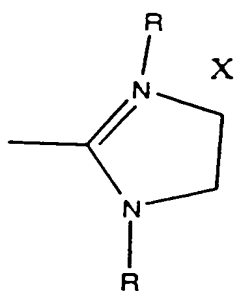
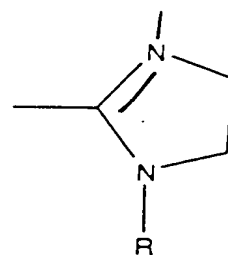
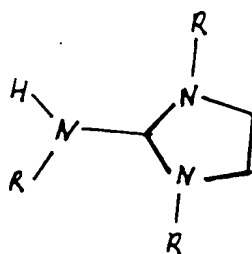
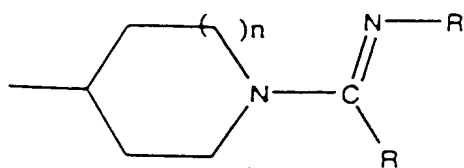
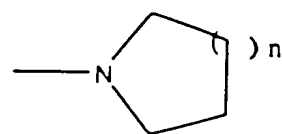
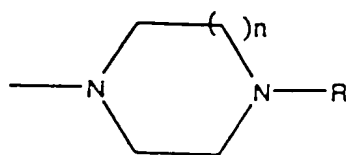
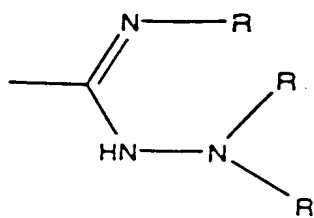
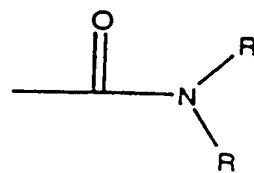
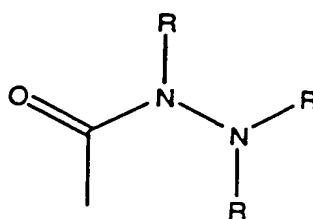
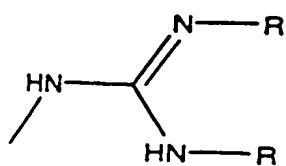
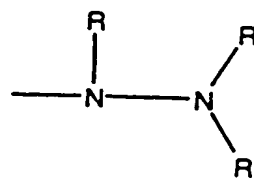
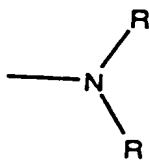
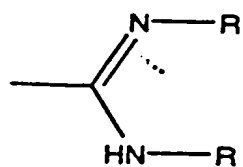
(A) und (B) unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einer Phenyl-, Furan-, Thiophen-, Oxazol-, Thiazol-, Isooxazol-, Isothiazol-, 1,2,3-Triazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, Pyran-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin-, Pyryzin-, Triazin-, Indolizin-, Indol-, Isoindol-, Benzofuran-, Benzothiophen-, Indazol-, Benzimidazol-, Benzthiazol-, Purin-, Chinolizin-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Phthalazin-, Chinazolin-, Naphthyridin- und Pteridin-Gruppe, insbesondere, daß wenigstens (A) oder wenigstens (B) eine Phenylgruppe ist.

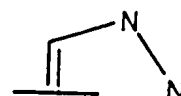
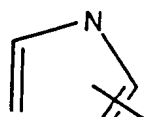
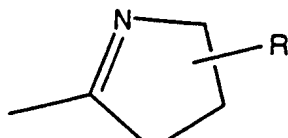
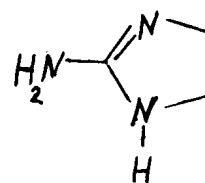
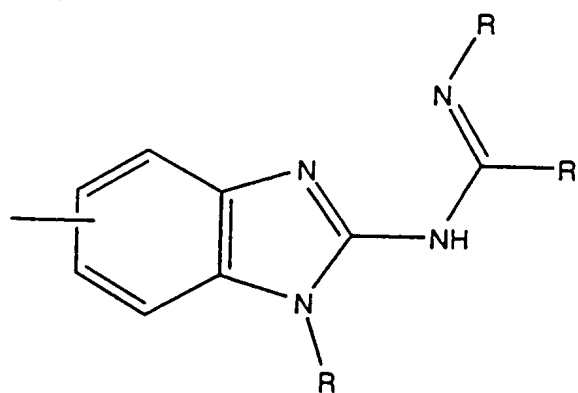
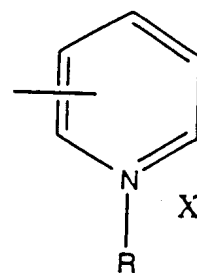
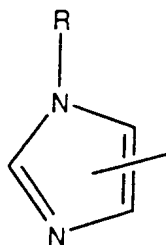
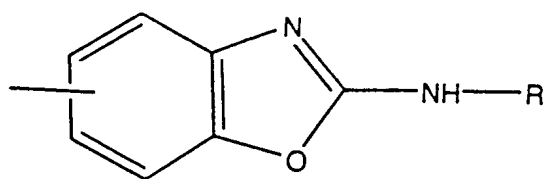
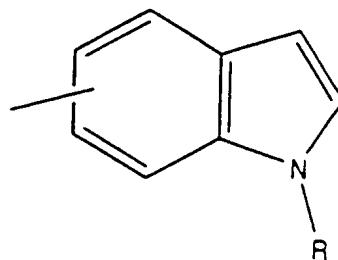
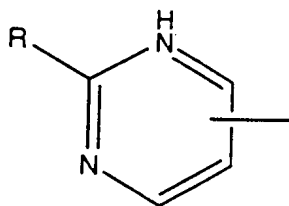
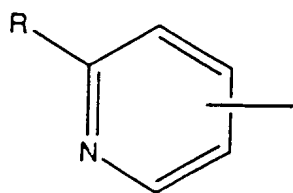
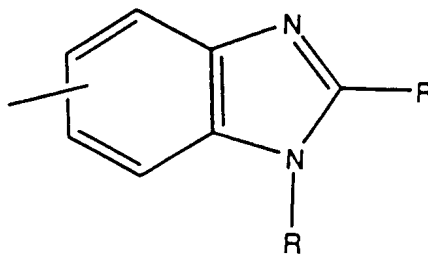
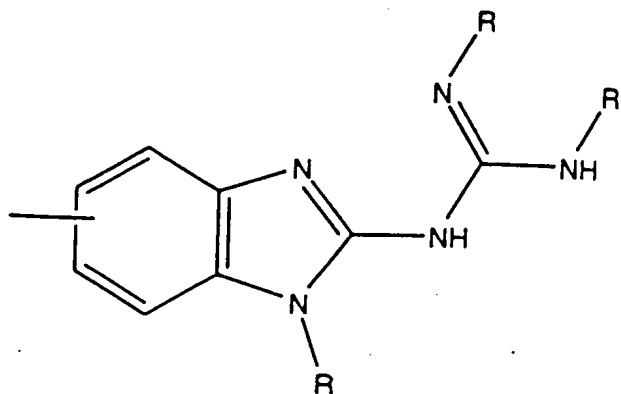
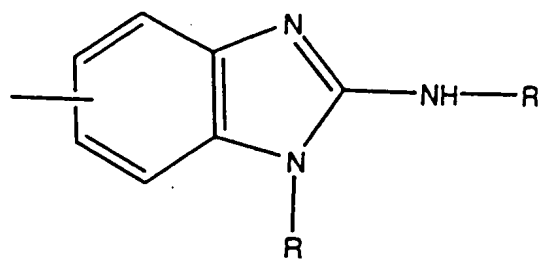
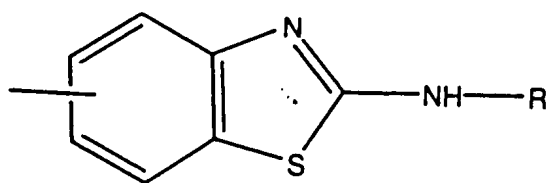
25

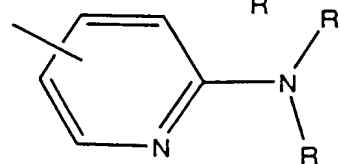
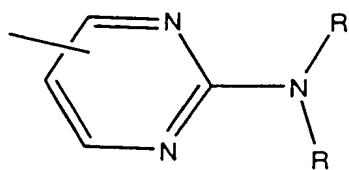
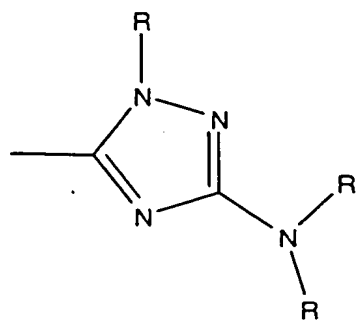
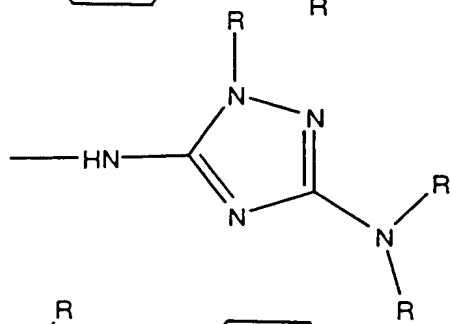
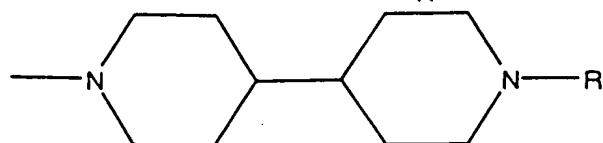
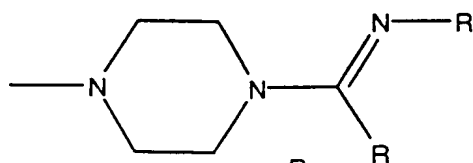
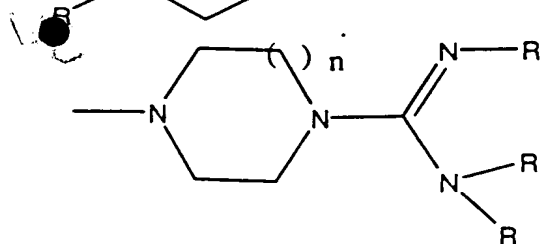
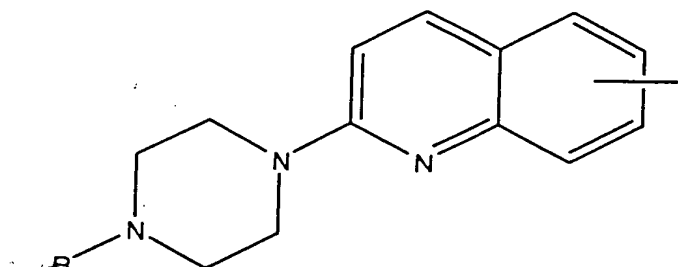
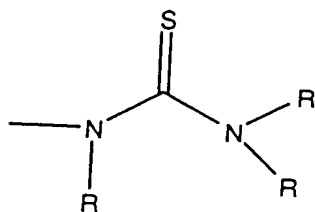
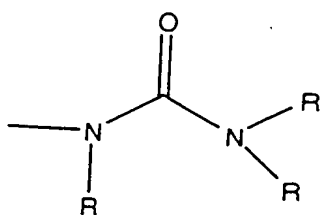
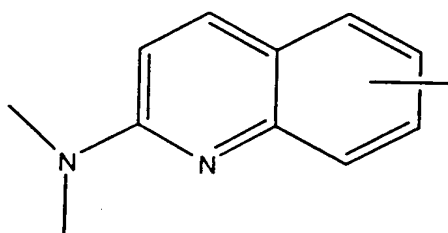
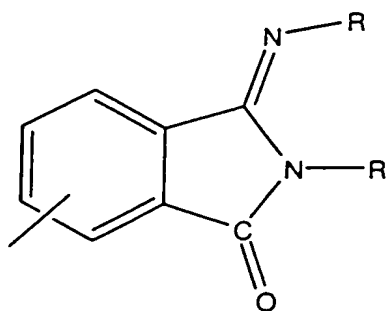
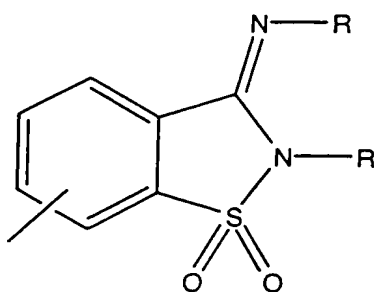
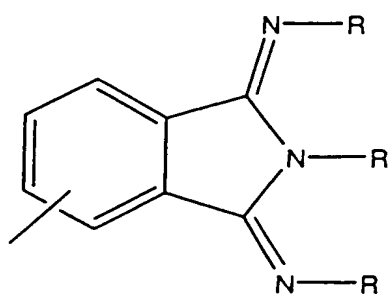
30

5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

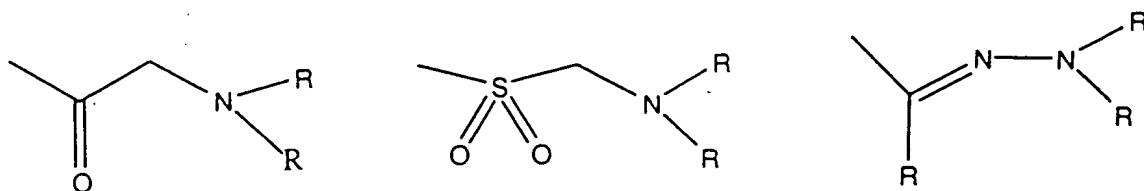
R_1 eine Gruppe ist ausgewählt aus einer der im folgenden genannten Gruppen, wobei R jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe steht, n für 1, 2 oder 3 steht und X ein Gegenion ist;



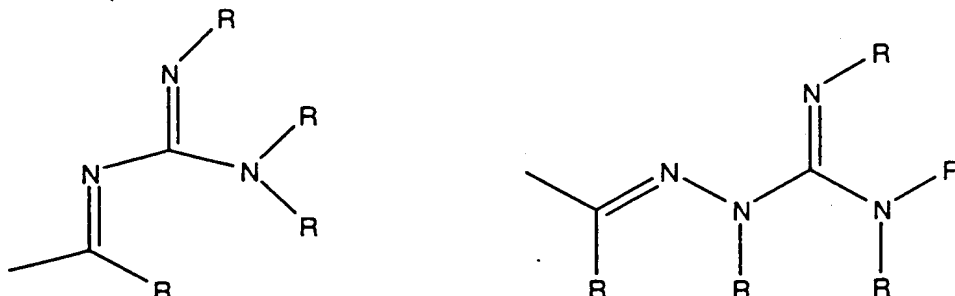




5



10



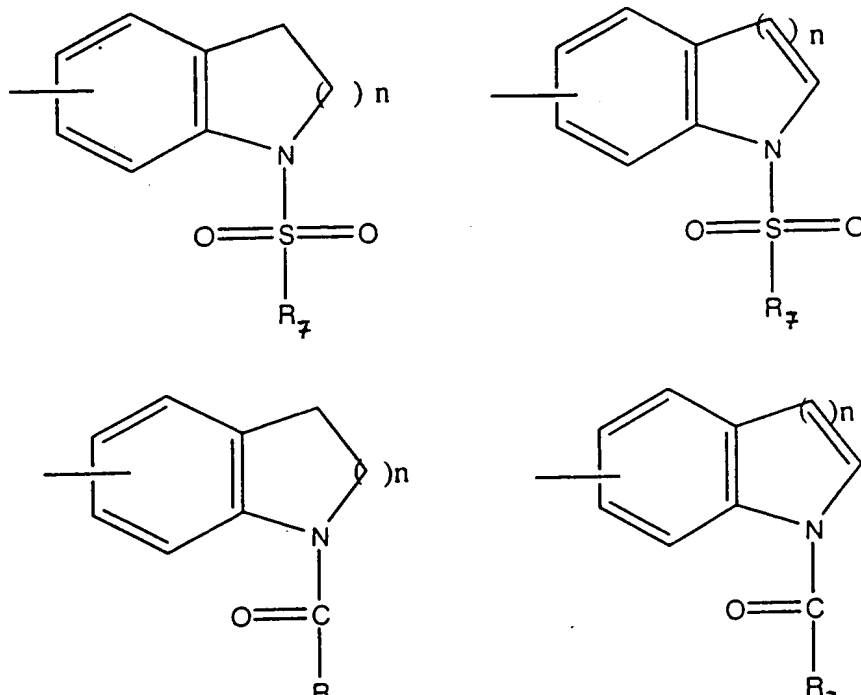
15

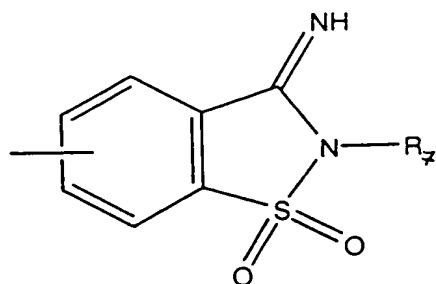
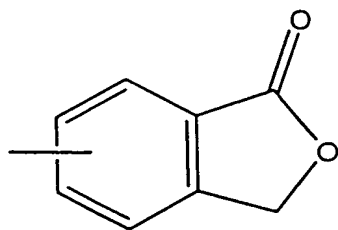
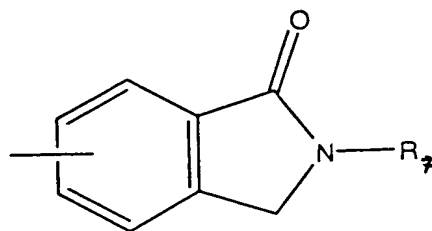
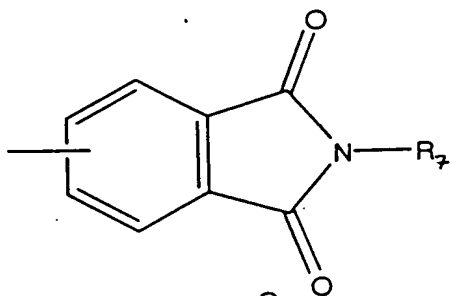
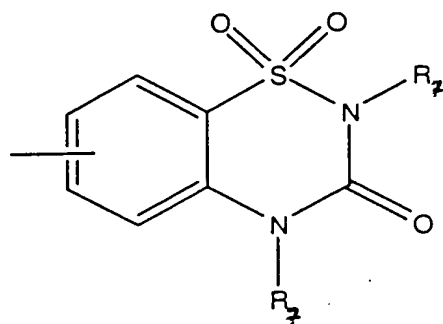
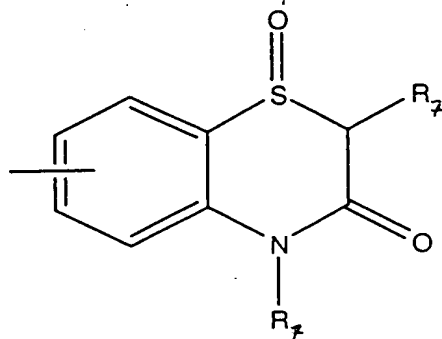
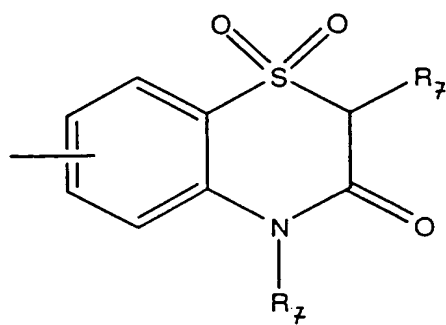
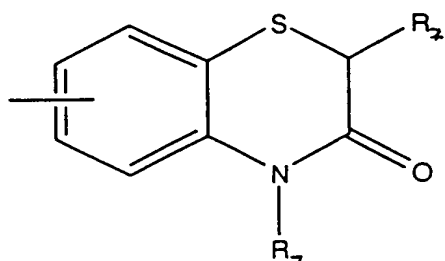
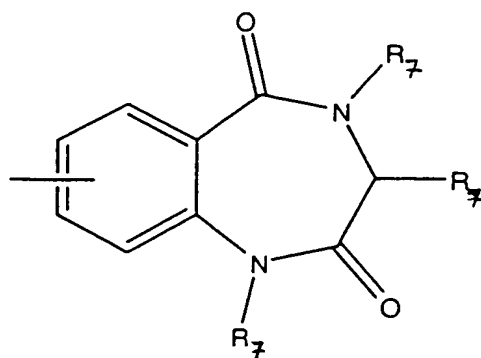
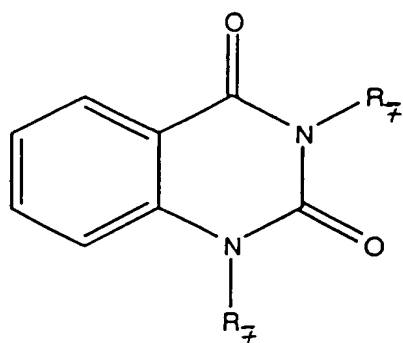
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
- R_1 eine Amidin-, eine mit einer Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe substituierte Amidin-, eine cyclische Amidin-, eine an (A) und/oder (B) kondensierte Amidingruppe, eine in (A) und/oder (B) eingebaute Amidin-, eine Guanidin-, eine mit einer Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe substituierte Guanidin-, eine cyclische Guanidin-, eine an (A) und/oder (B) kondensierte Guanidin- oder eine in (A) und/oder (B) eingebaute Guanidin-Gruppe bedeutet.

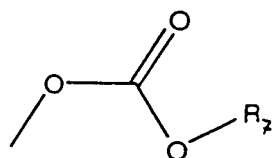
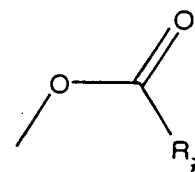
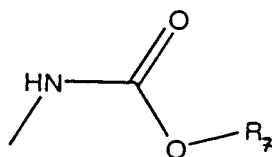
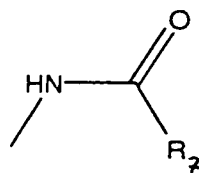
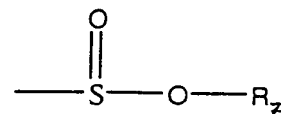
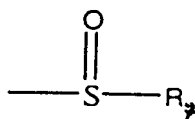
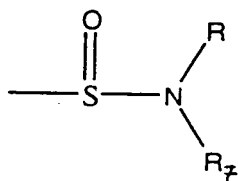
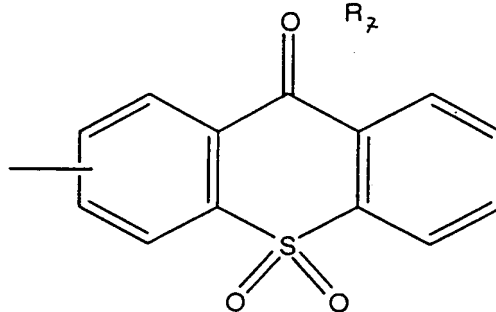
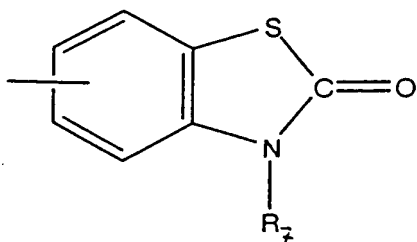
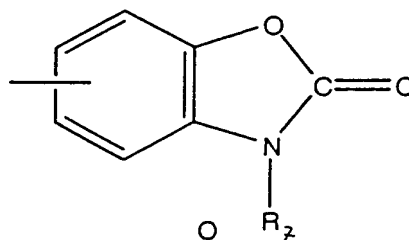
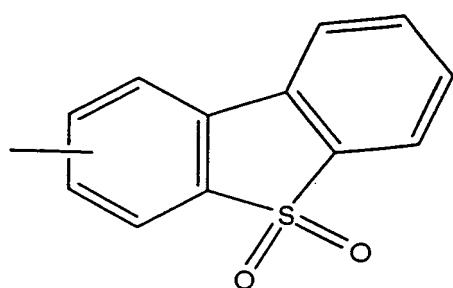
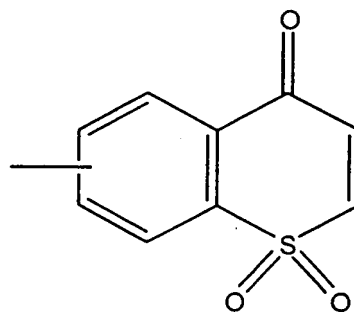
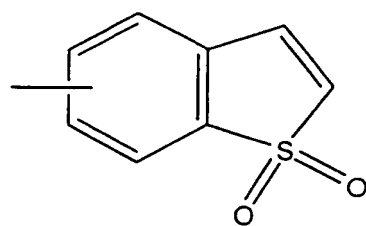
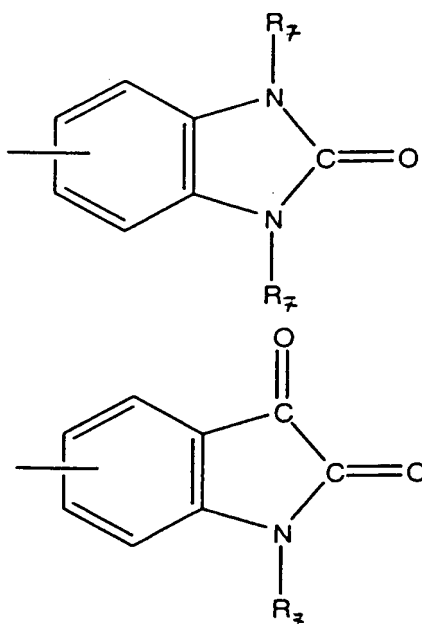
20

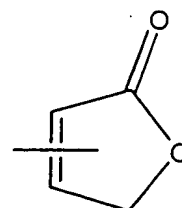
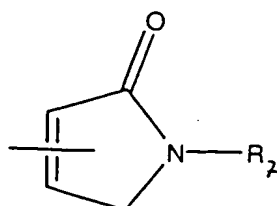
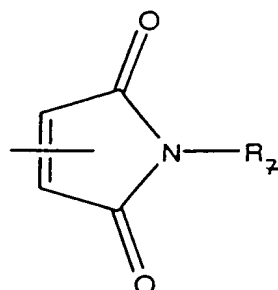
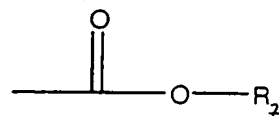
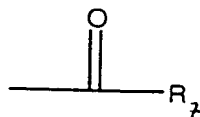
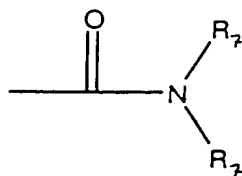
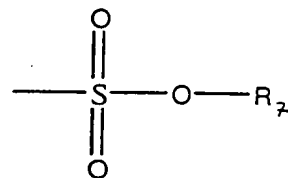
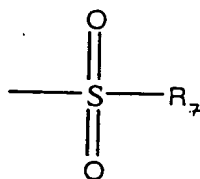
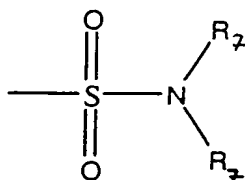
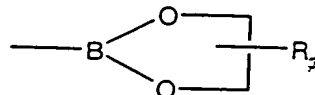
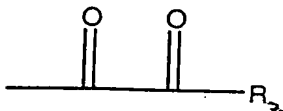
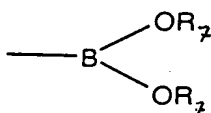
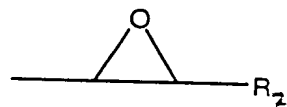
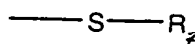
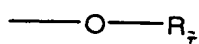
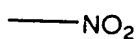
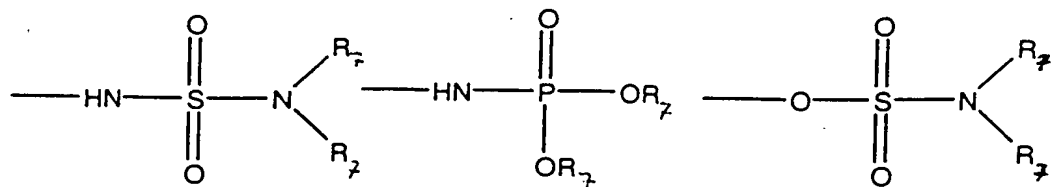
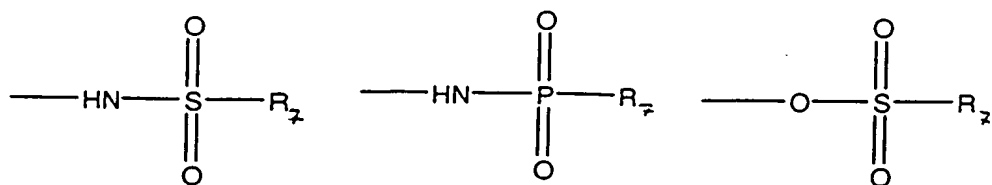
7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
- R_4 ausgewählt ist aus einer Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN -Gruppe oder einer der im folgenden genannten Gruppen

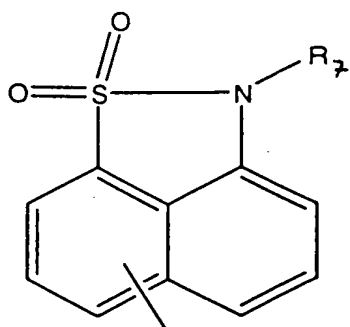
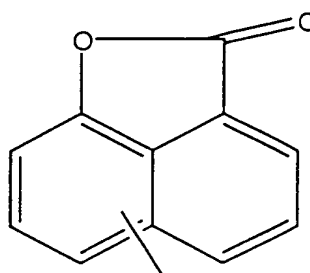
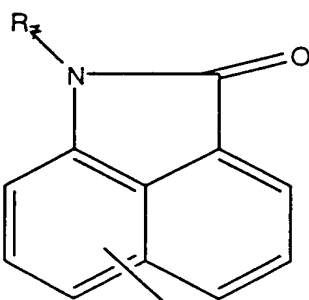
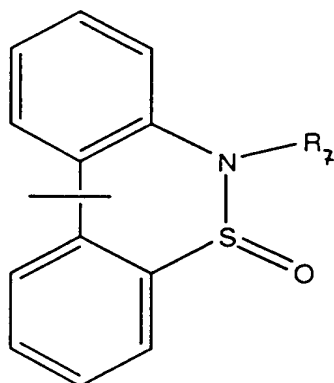
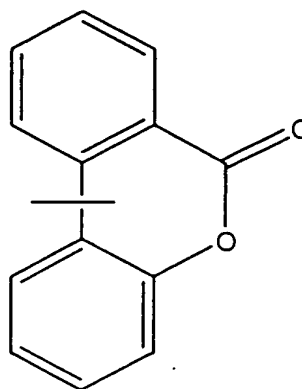
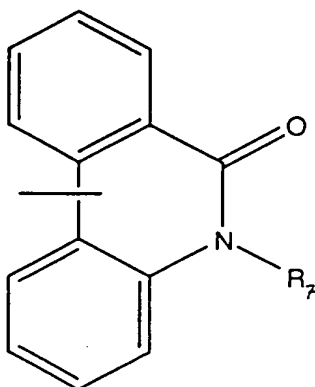
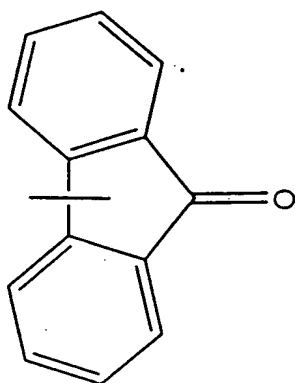
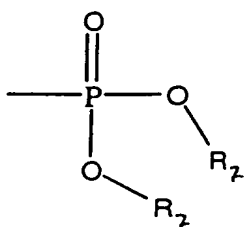
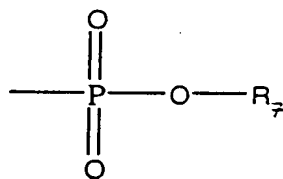
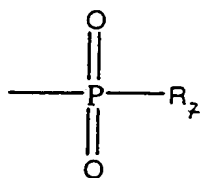
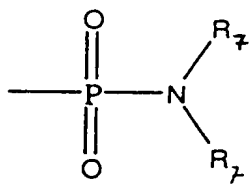
25











5 wobei R_7 jeweils eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer CF_3 -, Amino-, Nitro-, Alkylamino-, OH- oder Alkoxygruppe substituiert ist, und n für 1, 2 oder 3 steht.

8. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
10 R_4 ausgewählt ist aus einer Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN -, Sulfonamid-, Alkylsulfonamid-, Arylsulfonamid-, Alkylsulfon-, Carbonsäureester-, Amid-, Alkylamid-, Arylsulfon- und Sulfonsäurealkylester-Gruppe, insbesondere daß R_4 eine Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN - oder Sulfonamid-Gruppe ist.

15 9. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

Y $C=O$ ist;

(A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe bedeuten;

R_1 eine Amidgruppe bedeutet;

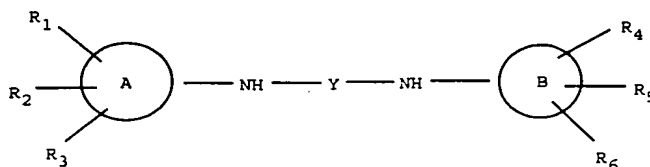
20 R_4 eine Elektronen-Akzeptorgruppe, insbesondere eine Halogen-, NO_2 -, CF_3 -, CN - oder Sulfonamid-Gruppe ist; und

R_2 , R_3 , R_5 und R_6 jeweils Wasserstoff sind.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

25 R_3 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH- oder CF_3 -Gruppe sind.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



wobei

30 Y $C=O$ ist;

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

35 R_1 für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht;

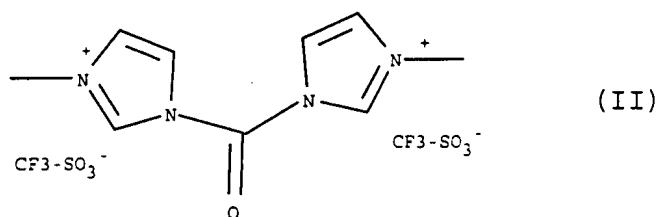
5 R_4 für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

R_2 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;

R_3 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF_3 -, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

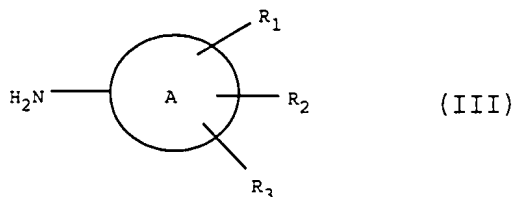
10 R_5 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;
wobei wenigstens R_1 oder wenigstens R_4 nicht Wasserstoff ist,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (II)



15

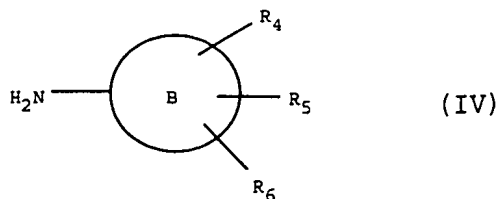
entweder mit einer Verbindung der Formel (III)



wobei

(A), R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, und mit einer Verbindung der Formel (IV)

20



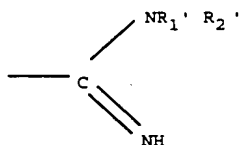
wobei

(B), R_4 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind,

25 oder mit der zweifachen stöchiometrisch erforderlichen Menge der Verbindung der Formel (III)

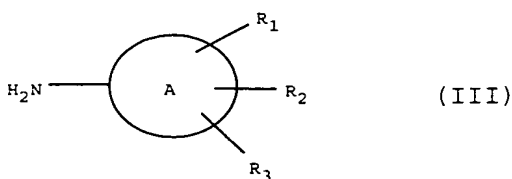


- 5 R_5 Wasserstoff oder gleich R_1 oder gleich R_4 ist;
ausgenommen Verbindungen mit der Formel (I), bei denen Y gleich $C=O$ ist; (A) und (B)
jeweils eine Phenylgruppe sind; R_1 und R_4 unabhängig voneinander die Gruppe



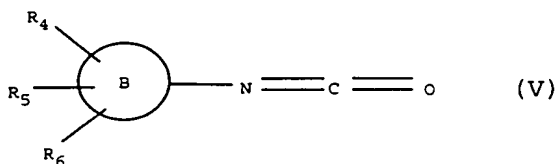
bedeuten, wobei

- 10 R_1' und R_2' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;
 R_2 und R_5 gleich sind und Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R_1 bzw. R_4 stehen;
und
 R_3 und R_6 jeweils Wasserstoff sind,
dadurch gekennzeichnet, daß
eine Verbindung der Formel (III)



wobei

- 20 (A), R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, die gegebenenfalls über die NH_2 -Gruppe an einen festen Träger gebunden ist, mit einem
Isocyanat der Formel (V)



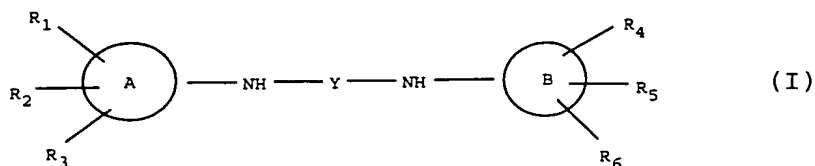
- 25 wobei
(B), R_4 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind,

umgesetzt wird.

- 30 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (I)
wie in einem der Ansprüche 3 bis 10 definiert ist.

5

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



wobei

10

Y C=NH ist;

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

15

R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumgruppe oder Wasserstoff steht;

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

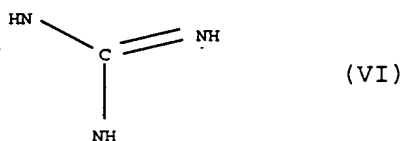
20

R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist,

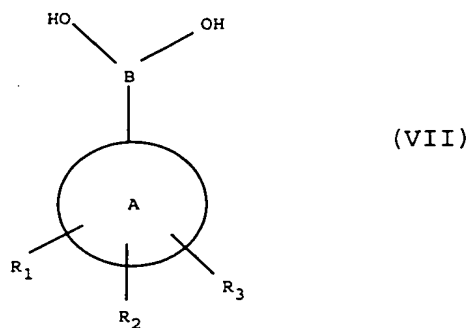
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (VI)



mit entweder

einer Verbindung der Formel (VII)

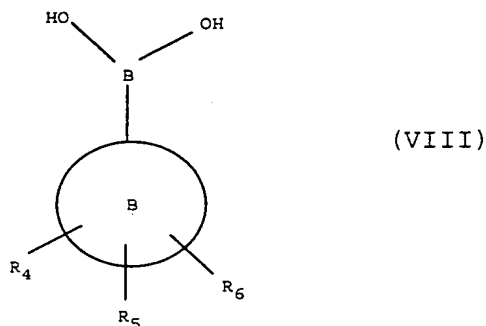
30



5

wobei

(A), R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, und einer Verbindung der Formel (VIII)



10

wobei

(B), R_4 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind,

oder der zweifachen stöchiometrisch erforderlichen Menge der obengenannten Verbindung der Formel (VII), wobei (B) gleich (A) ist, R_1 gleich R_4 ist, R_2 gleich R_5 ist und R_3 gleich R_6 ist,

15

umgesetzt wird.

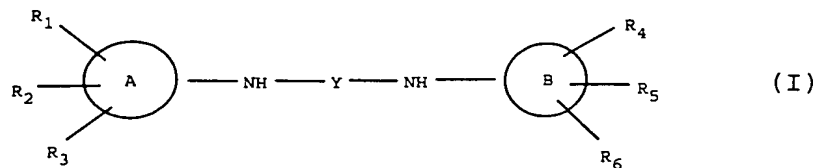
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 3 bis 8 und 10 definiert ist.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder deren Säure-Additionssalze zur Verwendung in der Medizin und/oder Tiermedizin.

19. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder deren Säure-Additionssalze zur Behandlung von durch Protozoen verursachten Erkrankungen.

5 20. Verwendung nach Anspruch 19, zur Behandlung von Kokzidose.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



10 oder deren Säure-Additionssalze, wobei

Y C=O, C=NH, C=S, SO₂, (C=O)₂ oder PO(OAlk) mit Alk = Methyl, Ethyl oder Propyl ist,

(A) und (B) unabhängig voneinander eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe bedeuten, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Heteroatomen substituiert ist;

R₁ für eine basische Gruppe, eine quartäre Ammoniumverbindung oder Wasserstoff steht;

R₄ für eine zur Wasserstoff-Brückenbildung befähigte Gruppe oder Wasserstoff steht;

20 R₂ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

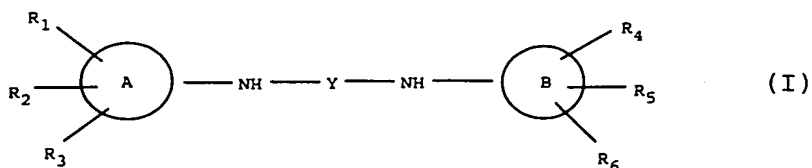
R₃ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen-, OH-, CF₃-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe bedeuten; und

R₅ Wasserstoff oder gleich R₁ oder gleich R₄ ist;

wobei wenigstens R₁ oder wenigstens R₄ nicht Wasserstoff ist, zur Behandlung von Malariaerkrankungen.

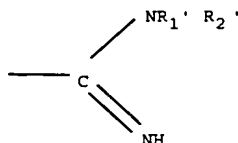
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Verbindung wie in einem der Ansprüche 2 bis 10 definiert ist.

30 23. Verwendung nach Anspruch 21, wobei bei der Verbindung der Formel (I)



oder deren Säure-Additionssalze

- 5 Y C=O ist,
(A) und (B) jeweils eine Phenylgruppe sind;
 R_1 und R_4 unabhängig voneinander die Gruppe



- 10 bedeuten, wobei
 R_1' und R_2' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind;
 R_2 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Halogen- oder Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und in 3- oder 4-Position zu R_1 bzw. R_4 stehen; und
3 und R_6 jeweils Wasserstoff sind.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein Säure-Additionssalz davon.

20.

25. Futtermittelzusatz, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein Säure-Additionssalz davon.